

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgegeben von
H. C. Diener
R. Gugler
F. Lammert
U. Laufs
E. Mutschler
A. Schmidtke
C. Unger

Stadiengerechte Therapiestrategien in der Schizophreniebehandlung

Empfehlungen zur Arzneimitteltherapie in der S3-Leitlinie Palliativmedizin



Reizdarmsyndrom: Eluxadolin zeigt gute Ergebnisse unter praxisrelevanten Studienbedingungen

Humane Papillomviren (HPV): Neunfach-Impfstoff

Notizen

5

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
34. Jahrgang · Heft 5
Mai 2016

Herausgegeben von

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. med. Roland Gugler, Karlsruhe
Prof. Dr. med. Frank Lammert, Homburg
Prof. Dr. med. Ulrich Laufs, Homburg
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt/M.
Prof. Dr. med. Dr. phil. nat. Achim Schmidtke, Frankfurt/M.
Prof. Dr. med. Clemens Unger, Freiburg

Gründungs-Herausgeber

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler
Prof. Dr. med. Dr. h. c. Paul Schölmerich †
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Gerhard Thews †

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung)
Dr. Stefan Fischer
Dr. Maja M. Christ
Solvejg Langer
Dr. Tanja Sauße
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Telefon (0711) 25 82-234
Telefax (0711) 25 82-283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Internet: <http://www.arzneimitteltherapie.de>

Beirat

Prof. Dr. med. Michael Böhm, Homburg
Prof. Dr. med. Peter Borchmann, Köln
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. med. Dagmar Führer-Sakel, Essen
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. med. Gerd Laux, Haag i. OB/München
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald
Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
Prof. Dr. med. Michael Platten, Heidelberg
Prof. Dr. med. Johann D. Ringe, Leverkusen
Prof. Dr. med. Rolf Rossaint, Aachen
Prof. Dr. med. Thomas Rostock, Mainz
Priv.-Doz. Dr. med. Petra Staubach-Renz, Mainz
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Norbert Suttrop, Berlin
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

EMBASE
Chemical Abstracts
Scopus

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Editorial

Holger Wegner, München

Leitlinie Palliativmedizin – Hemmschuh oder Chance? 145

Übersicht

Mitja Bodatsch, Oberhausen, und Jens Kuhn, Köln und Oberhausen

Stadiengerechte Therapiestrategien in der Schizophreniebehandlung 146

Consensus

Constanze Rémi, München, Steffen T. Simon, Raymond Voltz, Anne Pralong, Köln, Markus Follmann, Berlin, und Claudia Bausewein, München

Empfehlungen zur Arzneimitteltherapie in der S3-Leitlinie Palliativmedizin 155

Zertifizierte Fortbildung 163



Klinische Studie

Martin Storr, Starnberg

Reizdarmsyndrom: Eluxadolin zeigt gute Ergebnisse unter praxisrelevanten Studienbedingungen 165

Referiert & kommentiert

Aus Forschung und Entwicklung 167

Multiples Myelom: Monoklonale Antikörper als neues Therapieprinzip

Kongresse, Symposien, Konferenzen 168

Hämophilie A: Längere Halbwertszeit, weniger Injektionen – Behandlung des Nierenzellkarzinoms: Fortschritte durch zielgerichtete Therapien – Pegyliertes liposomales Doxorubicin: „Verpackung“ verbessert Verträglichkeit – Zielgerichtete Therapie bei Kopf-Hals-Tumoren: Cetuximab verlängert das Gesamtüberleben

Pressekonferenz

174

Fortgeschrittenes malignes Melanom: Pembrolizumab verspricht beträchtlichen Zusatznutzen – Fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC: Osimertinib für Patienten mit EGFR-T790M-Mutation – Metastasiertes Kolorektalkarzinom: Innovative Therapiestrategien zur Überlebens-Verlängerung – Nierenzellkarzinom: Die App „Nierenzellkarzinom Transparent“ bietet eine kompakte Darstellung – Chronische Herzinsuffizienz: Was es bei der Umstellung auf Sacubitril/Valsartan zu beachten gibt – Prävention des kardioembolischen Insults bei Vorhofflimmern: Auch ältere Patienten profitieren von einem NOAK – Therapie der Hämophilie A: Neues Faktor-VIII-Präparat erlaubt patientenindividuelle Dosierung – Hypercholesterinämie: Alirocumab als Alternative zur Zielwerterreichung? – Humane Papillomviren (HPV): Neunfach-Impfstoff ist Vierfach-Impfstoff nicht unterlegen

Notizen

186

Wichtige Mitteilungen der Arzneimittelzulassungs- und Pharmakovigilanzbehörden

Impressum

190

Beilagenhinweis: Diese Ausgabe enthält die Beilage AMT express Nr. 127 der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft Stuttgart. Wir bitten unsere Leser um Beachtung.

Leitlinie Palliativmedizin – Hemmschuh oder Chance?

Haben wir uns nicht in der Palliativmedizin auf die Fahne geschrieben, den ganzen Menschen zu betrachten und teilweise unkonventionell (weil meist off label) und individuell behandeln zu können? Bedeutet nun die S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ eine Beschränkung?



[Foto: privat]

Nein, das denke ich nicht! Wenn man die Leitlinie als Richtschnur wahrnimmt, an der sich entlanghangeln lässt und dabei der Blick nach links und rechts möglich bleibt. Der aus meiner Sicht große Fortschritt dabei ist auch, dass die Palliativmedizin offiziell Einfluss in die Onkologie gefunden hat und nicht (mehr) ignoriert werden kann.

Schließlich ist es auch gar nicht notwendig, dass sich immer reine „Palliativspezialisten“ der Patienten annehmen. Der behandelnde Onkologe ist in vielen Fällen gemeinsam mit dem Hausarzt der erste Ansprechpartner für palliativmedizinische Fragestellungen. Die Leitlinie kann die Therapie beeinflussen und Sicherheit geben. Aber sie öffnet hoffentlich auch darüber hinaus das Bewusstsein für palliativmedizinische Belange und macht hellhörig.

In der Betreuung von Todkranken und ihren Familien spielen Medikamente oft eine untergeordnete Rolle. Vielmehr geht es für die Betroffenen darum, mit ihren Wünschen und vor allem Ängsten gehört und wahrgenommen zu werden. In vielen Fällen stoßen Onkologen und Hausärzte hierbei aber an ihre Grenzen und sind überfordert. Dies ist keine Schande, sondern vor allem den äußeren Zwängen wie Überlastung und mangelnder Zeit geschuldet. Ich kann daher nur motivieren und appellieren, nicht den „starken Max“ zu mimen und alles allein machen zu wollen. Holen Sie sich die Hilfe und Unterstützung nicht nur für Ihre Patienten, sondern auch für sich selbst. Palliativstationen, stationäre Hospize, Konsildienste und ambulante Palliative-Care-Teams als professionelle Helfer sowie Hospizdienste mit ehrenamtlichem Engagement sind in den meisten Regionen verfügbar und an Kooperationen interessiert.

Wichtig ist aber das Zusammenspiel. Denn so wie der Onkologe Offenheit gegenüber der Palliativmedizin haben sollte, sollen die palliativ Tätigen onkologische Maßnahmen kennen und sie nicht von vornherein verteufeln. Die Devise muss also lauten: Geht respektvoll aufeinander zu und agiert gemeinsam!

In vielen Fällen funktioniert dies sicher schon gut, aber es kann immer noch besser werden! Das Potenzial ist groß. Es gibt schließlich nicht nur onkologische Patienten, die von palliativmedizinischem Wissen profitieren würden. Eine Leitlinie kann auf diesem Weg ein wichtiger Baustein sein. Daher kann ich andere Fachgesellschaften (Kardiologie, Nephrologie, Pulmonologie, Neurologie, ...) nur aufrufen, nachzulegen!

Dr. Holger Wegner,
München

Stadiengerechte Therapiestrategien in der Schizophreniebehandlung

Mitja Bodatsch, Oberhausen, und Jens Kuhn, Köln und Oberhausen

Die medikamentöse Schizophrenie-Behandlung stellt eine besondere Herausforderung dar. Der heterogene Verlauf und die unterschiedlichen Anforderungen der frühen, mittleren und späten Erkrankungsstadien erfordern oft ein personalisiertes Regime. Die vorliegende Arbeit bietet einen Überblick über die wechselnden Anforderungen, die eine Medikation im individuellen Krankheitsverlauf zu erfüllen hat, und berücksichtigt insbesondere die Indikationen zur Langzeitbehandlung sowie praxisorientierte Indikatoren der Depot-Behandlung.

Arzneimitteltherapie 2016;34:146–53.

Der Tatsache zum Trotz, dass sich die Prognose der Schizophrenie dank moderner, multimodaler Behandlungsansätze seit ihrer syndromalen Erstbeschreibung über die letzten 100 Jahre signifikant verbessert hat, bleibt die Schizophrenie eine oftmals chronisch/rezidivierend verlaufende und nachhaltig schwergradig beeinträchtigende Erkrankung [40]. Dies liegt nicht zuletzt darin begründet, dass die klinische Erstmanifestation, die meist erstmals in den kritischen Entwicklungsphasen des jungen Erwachsenenalters in Erscheinung tritt, den Lebensweg unterbricht und die funktionale Bewältigung der lebenszeittypischen Aufgaben verstellt. Aber auch im Vorfeld, in der sogenannten Prodromalphase beziehungsweise in den nicht zwangsläufig in das Vollbild einer Schizophrenie mündenden „attenuiert“-psychotischen und kognitiv-perzeptiven Risikosyndromen, kann die Erkrankung bereits nachhaltig das Funktionsniveau und die Lebensqualität beeinträchtigen [34].

Paradigmatisch für die Schizophrenie ist sicherlich der Verlauf nach einer ersten Episode, wenn nicht nur das Risiko für weitere Episoden dramatisch erhöht ist, sondern wenn insbesondere dauerhafte, oftmals therapieresistente Störungen der Kognition und der seelischen Vitalfunktionen in Erscheinung treten [40].

In allen Erkrankungsphasen stellt die medikamentöse Therapie eine zentrale Säule der Schizophrenie-Behandlung dar [10, 40]. Zu dieser Zentralstellung der medikamentösen Therapie tragen nicht zuletzt verschiedene wissenschaftliche und klinische Aspekte bei: Aus wissenschaftlicher Sicht bietet die Psychopharmakotherapie den unmittelbarsten und pathophysiologisch am besten nachvollziehbaren Zugriff auf die bei der Schizophrenie nachweislich beeinträchtigte Neurotransmission [19, 21], wobei hierdurch eine reine symptomatische und keine kausale Behandlung verwirklicht wird [20]. Aus klinischer Sicht erlaubt die medikamentöse Therapie die rascheste und zuverlässigste Kon-

trolle der in der Akutphase oftmals auch mit Gefährdung einhergehenden Störung der Realitätsbeurteilung und eine gegenüber Placebo signifikante Senkung der Wahrscheinlichkeit und der Häufigkeit erneuter akutpsychotischer Episoden [10, 40, 46]. Dank dieser zentralen Stellung hängen an der medikamentösen Therapie oftmals auch die Hoffnungen von Patienten und deren Angehörigen, die von der Medikation eine stabile Basis für die ungestörte weitere Lebensgestaltung erwarten.

Gerade weil einerseits die Schizophrenie aber eine heterogen und nur schwer vorhersehbar verlaufende Erkrankung mit allzeitig drohender Chronifizierung darstellt und weil andererseits die medikamentöse Therapie trotz der an sie geknüpften Erwartungen von Ärzten, Patienten und Angehörigen nicht risikofrei und aufgrund von Nebenwirkungen oftmals selbst beeinträchtigend ist, gilt es, die Indikation einer Psychopharmakotherapie nicht nur initial, sondern auch und gerade im Verlauf der Erkrankung wiederholt zu prüfen. Insbesondere muss hierbei die Indikation zur mit besonderen Herausforderungen besetzten medikamentösen Dauerbehandlung kritisch und Krankheitsstadiengerecht gestellt werden.

In der vorliegenden Arbeit sollen ein kurzer, praktikabler Überblick über die jeweiligen therapeutischen Anforderungen der unterschiedlichen Krankheitsphasen der Schizo-

Modifizierter Nachdruck aus Psychopharmakotherapie 2016;23:50–7.

Dr. med. Mitja Bodatsch, Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Johanniter Krankenhaus Oberhausen, Evangelisches Klinikum Niederrhein gGmbH, Steinbrinkstraße 96a, 46145 Oberhausen

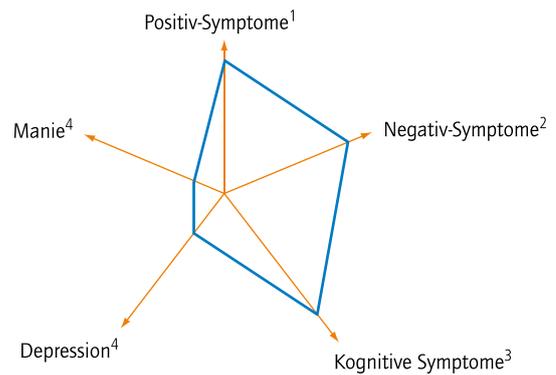
Prof. Dr. med. Jens Kuhn, Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Johanniter Krankenhaus Oberhausen, Steinbrinkstraße 96, 46145 Oberhausen und Leiter Arbeitsgruppe „Neurobiologie und Neuromodulation psychischer Störungen“, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Uniklinik Köln, Kerpener Straße 62, 50937 Köln, E-Mail: jens.kuhn@uk-koeln.de

phrenie gegeben und die Möglichkeiten bzw. Notwendigkeiten der (Langzeit-)Therapie diskutiert werden. Streng davon zu trennen und hier aus Platzgründen nicht besprochen sind Fälle von Therapierefraktarität, die ein eigenes, oftmals hochspezialisiertes therapeutisches Regime erfordern [37]. Die vorliegende Arbeit adressiert vielmehr die im klinischen Alltag häufig anzutreffenden Fälle, in denen eine dauerhafte Remission ungewiss erscheint, ohne dass medikamentöse Refraktarität im engeren Sinne vorliegt. Gerade diese Fälle stellen in psychiatrischen Kliniken und Praxen, auch wenn sie vermeintlich deren „Alltagsgeschäft“ bilden, eine besondere Herausforderung dar, da eine medikamentöse Behandlung über die Leitlinienempfehlung hinaus zwar oft notwendig erscheint, hierfür pauschalierende Ansätze der Lebenssituation der Patienten aber häufig unangemessen sind und eher individuelle Lösungen im therapeutischen Bündnis erarbeitet werden müssen. Die vorliegende Arbeit konzentriert sich auf die Erhaltungstherapie einer positivsymptomatischen Remission und die damit interagierenden klinischen und sozialen Faktoren.

Klinik, Verlauf und Neurochemie der Schizophrenie

Die Schizophrenie ist eine Erkrankung des jungen Erwachsenenalters mit leichter Präferenz des männlichen Geschlechts [39]. Der klinischen Erstmanifestation geht nicht selten eine bis zu fünf Jahre dauernde Prodromalphase voraus, die initial durch subtile, aber alltags- und lebensqualitätsrelevante Störungen des Denkens und der Wahrnehmung, später durch abgeschwächte charakteristische Störungen der Realitätsbeurteilung und der seelischen Vitalfunktionen gekennzeichnet ist [22]. Die klinische Erstmanifestation gibt dann mit schwerer Beeinträchtigung von Wahrnehmung, Denken, Kognition, Affekt und Psychomotorik das paradigmatische Bild der akuten psychotischen Episode. Symptomatisch kennzeichnend sind hier insbesondere die handlungsrelevanten Positivsymptome mit paranoidem Wahn, akustischen Halluzinationen und Meinhaftheitsstörungen (Ich-Störungen). Im Nachgang der ersten Episode kommt es nicht selten zu schweren depressiven Verstimmungen, die dann oftmals mit Suizidgedanken assoziiert sind. In den ersten Jahren nach der Erstmanifestation stellen das Risiko einer erneuten akuten psychotischen Episode, das für die frühe Phase bei bis zu 77% liegt, und Beeinträchtigungen durch die bei einigen Patienten persistierenden kognitiven Störungen und Negativsymptome (Abb. 1) die größten Herausforderungen dar [28, 46]. Im Langzeitverlauf, also insbesondere bei Auftreten mehrerer Episoden und/oder bleibenden kognitiven und Negativsymptomen, gilt es, einerseits eine positivsymptomatische Kontrolle zu gewährleisten und andererseits die Lebensqualität zu erhalten [28, 41, 46].

Pathophysiologisch wird angenommen, dass die dopaminerge Neurotransmission einen zentralen Anteil an der Entstehung von Positiv-, aber auch von Negativsymptomen hat [19, 21]. Diese bedeutsame Hypothese von Carlsson und Lindquist wird durch die Tatsache unterstützt, dass eine experimentelle Stimulation des dopaminergen Systems, beispielsweise durch Amphetamine, bei Gesunden pro-



¹ Wahn, Halluzinationen, desorganisiertes Sprechen und Verhalten (Andreasen et al., 1989; Klosterkötter, 1998)

² Affektverflachung, Sprachverarmung, Störung des sozialen Interesses, Anhedonie, Antriebsstörung (Kirkpatrick et al., 2006)

³ Verarbeitungsgeschwindigkeit, Exekutivkontrolle, Aufmerksamkeit, Arbeits- und Langzeitgedächtnis, visuelles und verbales Lernen, Problemlösung, soziale/emotionale Kognition (Nuechterlein et al., 2008; Carter et al., 2008)

⁴ Stärker relevant bei affektiven und schizoaffektiven Psychosen (Van Os & Kapur, 2009)

Abb. 1. Symptombdimensionen der Schizophrenie [mod. nach 43]

duktivpsychotische Symptome provozieren kann [5]. Ein weiterer Beleg für die Dopamin-Hypothese kommt aus der Schizophrenie-Behandlung: Die zentrale Wirkung von Antipsychotika scheint auf einer Blockade von Dopamin-D₂-Rezeptoren zu beruhen [5]. So scheint ein hyperdopaminerges Stoffwechsel in subkortikalen Hirnarealen zwar die Entstehung produktivpsychotischer Symptome hinlänglich zu erklären. In präfrontalen Kortexregionen scheint hingegen ein Mangel an Dopamin vorzuherrschen, der insbesondere für Negativsymptome und kognitive Störungen verantwortlich zeichnet [9]. Dies wird einerseits durch bildgebende Studien, andererseits aber durch die Tatsache unterstützt, dass insbesondere klassische Antipsychotika, die eine ausgeprägte Blockade von D₂-Rezeptoren bewirken, kognitive und Negativsymptome sogar verstärken können. Neben dieser möglichen, ungewünschten Symptomakzentuierung hängen auch bedeutsame Nebenwirkungen wie Bewegungs- und hormonelle Störungen von einer „unge wollten“ Dopaminrezeptor-Blockade im nigrostriatalen und tuberoinfundibulären System ab [25]. Dennoch stellt nach wie vor der dopaminerge Stoffwechsel des Gehirns den hauptsächlichsten Angriffspunkt von Antipsychotika dar [25]. Hierbei scheint eine weniger intensive Bindung an den D₂-Rezeptor (loose binding) bzw. ein partieller D₂-Agonismus zwar ein gegenüber den klassischen Antipsychotika günstigeres Nebenwirkungsprofil der atypischen Antipsychotika zu begründen, jedoch konnte eine positive Wirkung auf die anderen Symptomspektren der Schizophrenie nur bei ausgewählten Atypika erreicht werden [24]. Einen möglicherweise vielversprechenden alternativen therapeutischen Zielpunkt stellt der Glutamat-Stoffwechsel dar. Aus der Erkenntnis, dass durch eine experimentelle Modifikation des Glutamat-Stoffwechsels durch den NMDA-Antagonisten Ketamin ebenfalls produktivpsychotische Symptome hervorgerufen werden können, konnte geschlossen werden, dass die dopaminerge Störung vielleicht eher als die gemeinsame Endstrecke von Dysfunktionen

in unterschiedlichen neuronalen Transmissionswegen zu verstehen ist [5]. Hierfür spricht nicht nur die phänomenologische Ähnlichkeit der Ketamin-Psychosen mit akuten schizophrenen Episoden hinsichtlich Positiv- und Negativsymptomatik, sondern insbesondere auch, dass Ketamin Störungen des Arbeitsgedächtnisses und der Wortflüssigkeit hervorzurufen vermag, wie sie bei der Schizophrenie typischerweise beobachtet werden können [5]. Medikamente mit glutamatergem Angriffspunkt sind jedoch zur Schizophrenie-Behandlung (noch) nicht etabliert und diesbezüglich aufkeimende Hoffnung hat unlängst durch einen Abbruch bzw. unzureichenden Wirksamkeitsnachweis in den Zulassungsstudien von Bitopertin zweifellos einen starken Dämpfer erfahren [30].

Zielsymptome und therapeutische Herausforderungen der Schizophreniebehandlung

Das Symptomprofil der Schizophrenie wandelt sich im Laufe der Erkrankung [40]. Damit verändert sich auch das Anforderungsprofil, das eine medikamentöse Behandlung zu erfüllen hat. In jeder Erkrankungsphase gilt es nicht zuletzt, die Nebenwirkungen und Risiken einer medikamentösen Behandlung, die nach neueren Erkenntnissen auch mit der Dauer der Behandlung variieren, dem zu erwartenden Nutzen und den Erfordernissen der Erkrankungsphase kritisch gegenüberzustellen (Kurzübersicht in Tab. 1).

Risikosyndrom und Prodromalphase

Die Idee einer möglichst früh einsetzenden Behandlung verknüpft sich mit der Hoffnung, die symptomatische Vollmanifestation und den im Anschluss daran oftmals negativen Krankheitsverlauf zu verhindern [34]. Kritisch infrage gestellt wird dieser Ansatz jedoch durch die Tatsache, dass nur eine Minderheit der Patienten, die frühe (kognitiv-perzeptive) oder späte (attenuierte bzw. vorübergehende psychotische Symptome) Risikokriterien erfüllen, überhaupt in absehbarer Zeit das Vollbild einer Schizophrenie entwickelt [13]. Auf ein „Prodrom“ im engeren Sinne kann also nur retrospektiv, nach bereits stattgehabter Erstmanifestation sicher geschlossen werden. Darin begründen sich die Bedenken, eine vermeintlich „falsch-positiv“ identifizierte Person mit Risikosymptomen medikamentös zu behandeln [27]. Dessen ungeachtet bedeutet das Risikosyndrom an sich bereits eine schwere Beeinträchtigung mit subjektivem Leiden und Herabsetzung des sozialen und schulischen/beruflichen Leistungsniveaus, woraus sich eine syndromale Behandlungsindikation ableiten lässt [34]. Für die antipsychotische medikamentöse Therapie kommen dabei vor allem die späten, durch attenuierte oder vorübergehend voll ausgeprägte Positivsymptome geprägten Hochrisikostadien in Betracht. In Studien zeigten sich niedrige Dosen atypischer Antipsychotika auch zur Verhinderung der Vollmanifestation nicht unwirksam [35, 42]. Interessant ist in diesem Zusammenhang die erfolgreiche Anwendung von Omega-3-Fettsäuren in einer kleinen Pilotstudie [2]. Sollten diese Ergebnisse sich in einer derzeit durchgeführten multizentrischen Studie bestätigen, könnte sich hier eine Alternative zur Anwendung von etablierten Antipsychotika

Tab. 1. Krankheitsstadien-gerechte Entscheidungsgrundlagen für den Einsatz verschiedener Antipsychotika-Formulierungen

Erkrankungsphase	Entscheidungsgrundlage	
	Orale Antipsychotika	Depot-Antipsychotika
Risikosyndrom	<ul style="list-style-type: none"> • Off-Label-Einsatz bei Hochrisikosymptomen und deutlichen funktionellen Konsequenzen möglich 	-
Erstmanifestation und frühe Erkrankungsphase	<ul style="list-style-type: none"> • Leitliniengerechte Erhaltungstherapie bei guter Remission und geringen funktionellen Konsequenzen 	<ul style="list-style-type: none"> • Entlastung des Patientenalltags • Restsymptome mit Einschränkung der Alltagskompetenzen (Negativsymptome/Desorganisation) • Instabile Remission mit Wiederauftreten von Risikosymptomen bei Reduktionsversuchen • Hohe Gefährdung in der akuten Psychose
Erstes Rezidiv und mittlere Erkrankungsphase	<ul style="list-style-type: none"> • Patientenwunsch • Notwendigkeit einer flexiblen, kurzfristigen Dosisanpassung 	(Wie bei Erstmanifestation, zusätzlich:) <ul style="list-style-type: none"> • Unzuverlässige Einnahme der oralen Medikation mit Instabilität der Serumspiegel
Zweites Rezidiv und späte Erkrankungsphase	<ul style="list-style-type: none"> • Patientenwunsch 	(Wie in der mittleren Erkrankungsphase, zusätzlich:) <ul style="list-style-type: none"> • Symptomkontrolle bei desorganisierten Residualsymptomen • Verbesserung der Lebensqualität • Vermeidung von häufigen Arztbesuchen/Hospitalisationen

insbesondere in der späten Prodromalphase ergeben. In der klinischen Erstbehandlung und insbesondere in der Praxis stellen Antipsychotika jedoch weiterhin eine praktikable und zielgerichtete Behandlungsmöglichkeit dar. Schwierigkeiten ergeben sich durch die fehlende Zulassung in diesem Erkrankungsstadium, die oftmals geringe Akzeptanz der Patienten, ein Medikament „gegen Schizophrenie“ einzunehmen, und die hochgradige Unsicherheit hinsichtlich der Dauer der Behandlung. Hinsichtlich der Behandlungsdauer gilt es zu beachten, dass eine Kurzzeittherapie zwar wahrscheinlich nicht ausreicht, um eine Vollmanifestation suffizient zu verhindern, dass diese Entwicklung bezogen auf zwei Jahre aber ohnehin nur auf etwa 20% der Risikopersonen zutrifft [13]. Damit ist jedoch eine Dauertherapie, die oftmals durch Depotpräparate am besten gewährleistet wird, nur schwer zu rechtfertigen. Die kurzzeitige Anwendung niedrig dosierter Antipsychotika kann in Abhängigkeit von Symptomschwere, Leidensdruck und der lebensqualitativen Beeinträchtigung erwogen werden.

Erstmanifestation

Bei Auftreten einer akutpsychotischen Episode ist der möglichst frühzeitige Einsatz von Antipsychotika gerechtfertigt [10]. Hierdurch soll nicht nur eine möglichst rasche Remission der mit erheblichem Leiden und oftmals auch Gefährdung (Suizidalität, Aggressivität) verbundenen Positivsymptome erreicht werden, sondern es konnte auch ge-

zeigt werden, dass eine früh einsetzende antipsychotische Behandlung die Prognose nach Erstmanifestation hinsichtlich Lebensqualität und Funktionsniveau signifikant verbessert [33]. Leitliniengerecht sollte die Initialtherapie mit einem atypischen Antipsychotikum in niedrigstmöglicher Dosierung in Monotherapie erfolgen [10]. Für die Dauer der Behandlung ist mindestens ein Jahr vorgesehen, was sich aus der hohen Wahrscheinlichkeit einer erneuten Episode in dieser Zeit ableitet, ohne dass jedoch eine wirkliche Evidenz für die Beendigung der Behandlung nach diesem Zeitfenster besteht [23]. Unter der Vorstellung einer „Reifungsstörung“ und mit dem Wissen, dass die derzeit verfügbaren Medikamente nicht kausal in dieses Modell zur Pathogenese eingreifen, ist sogar eine pauschal dauerhafte Behandlungsnotwendigkeit zu diskutieren [20]. Kritisch ist in dieser Erkrankungsphase insbesondere die Herstellung eines therapeutischen Bündnisses. Der Patient muss trotz bestehender Störung der Realitätsbeurteilung dem Arzt soweit vertrauen, dass er die verordnete Medikation einnimmt. Es gilt insbesondere, einem jungen Menschen plausibel zu machen, dass er an einer schweren psychischen Erkrankung leidet, die zumindest für einige Zeit und vielleicht auf Dauer die Einnahme eines Medikaments erfordert. Das kann es für den Patienten auch erforderlich machen, einige Nebenwirkungen zugunsten einer stabilen Remission in Kauf zu nehmen, wobei dieser Aspekt besondere Berücksichtigung im Prozess der partizipativen Entscheidungsfindung (shared decision making) finden sollte. Für die Auswahl und die Applikationsform des Medikaments sind oftmals die individuellen Charakteristika der psychischen Episode und das individuell antizipierbare Nebenwirkungsprofil maßgebend. So bedeutet die Gabe einer oralen Medikation insbesondere bei verhaltensgestörten und aggressiven Patienten, aber auch bei Auftreten schwerer Nebenwirkungen eine besondere Herausforderung. Eine forcierte Gabe oraler Medikation und/oder die Anwendung beispielsweise intramuskulärer Gaben kann jedoch sehr aversiv erlebt oder wahnhaft verarbeitet werden, was die Behandlungsbereitschaft langfristig nachhaltig beeinträchtigen kann. Auch bei Erstmanifestation kann eine Depot-Formulierung bereits eine sinnvolle Alternative darstellen, insbesondere wenn bereits schwerwiegende Desorganisation (durch Positivsymptome, kognitive Störungen und Negativsymptome) auftritt, die den Patienten eine zuverlässige Einnahme der Medikation unmöglich macht.

Frühe Erkrankungsphase

Nach der Erstmanifestation liegt der Fokus der Behandlung einerseits auf der Verhinderung weiterer Episoden. Hierzu wird in den meisten Leitlinien eine Therapiedauer von zumindest einem Jahr mit einem Antipsychotikum empfohlen (siehe auch „Erstmanifestation“ sowie [22]). Andererseits liegt der Fokus insbesondere auf den in der frühen Erkrankungsphase progressiven kognitiven Störungen und auf persistierenden Negativsymptomen, die regelhaft die Bewältigung lebenszeittypischer Anforderungen in sozialer und beruflicher Hinsicht behindern und reaktiv depressive, nicht selten sogar zum Suizid führende Entwicklungen bedingen können [15]. Die Rolle der Antipsychotika liegt entsprechend ihrer Hauptwirkung in dieser Erkrankungs-

phase auf der Verhinderung weiterer Episoden. Gleichzeitig gilt es hier umso mehr, eine Medikation auszuwählen, die nicht durch immanente Nebenwirkungen die Lebensqualität bzw. das psychosoziale Funktionsniveau der Patienten vermindert. Diesbezüglich weist eine vielbeachtete Studie der letzten Jahre darauf hin, dass eine ideal austarierte Medikation mit ausreichend hoher Dosis bezüglich eines Rezidivschutzes und gleichzeitig möglichst niedriger Dosis wahrscheinlich die beste Strategie darstellt [45]. Aus dieser Perspektive sollte individualitätsbezogen auch nach der ersten Episode die Indikation zur Depot- und zur längerfristigen Behandlung kritisch evaluiert werden. Dies gilt zudem insbesondere bei sehr schweren, mit hoher Gefährdung und langfristig bleibenden, positivsymptomatischen Restsymptomen einhergehenden Fällen oder bei Auftreten von Frühwarnzeichen bei Reduktionsversuchen einer oralen Medikation. Und es erfährt weitere Unterstützung durch die Tatsache, dass in einer jüngst veröffentlichten Studie die Verabreichung von Aripiprazol-Depot zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität und des psychosozialen Funktionsniveaus insbesondere bei jüngeren Patienten beitragen konnte [26]. Alltagsorientiert kann gerade auch in dieser Phase Desorganisation (kognitive Störungen, Negativsymptome) eine orale Medikationseinnahme erschweren und daher eine Depot-Gabe empfehlenswert erscheinen lassen. Bei günstigeren Verläufen stellt es zumeist eine besondere Herausforderung für den Arzt dar, selbst bei fehlenden oder subjektiv tolerablen Nebenwirkungen die Medikationseinnahme lebensqualitativ angemessen in den Alltag der zumeist jungen Erwachsenen zu integrieren. So kann bei Menschen, die viel auf Reisen sind, hohe Funktionsanforderungen im Alltag zu bewältigen haben und/oder die tägliche Tabletteneinnahme aus sozialen oder persönlichen Gründen nicht wünschen, auch die Gabe einer Depot-Formulierung im ersten Behandlungsjahr eine entlastende Alternative darstellen. Gleichzeitig gilt es insbesondere in der frühen Erkrankungsphase, eventuellen, aber nicht konstant in allen Untersuchungen gezeigten Langzeitfolgen der Antipsychotika-Gabe für das Hirnvolumen kritisch zu begegnen.

Spätere Erkrankungsphasen

In den späteren Erkrankungsphasen steht weiterhin die Verhinderung erneuter Episoden zur Minimierung von Gefährdung und nun insbesondere die Vermeidung von Krankenhausaufenthalten und der Autonomieerhalt im Vordergrund [6]. Gleichzeitig gilt es oftmals, eine suffiziente Kontrolle persistierender Positivsymptome sowie schwerer kognitiver und behavioraler Desorganisation zu gewährleisten. Insbesondere bei häufigen Episoden, hoher Gefährdung in der akuten Psychose, persistierenden Positivsymptomen und stabiler medikamentöser Response desorganisierter Symptome erscheint eine Dauerbehandlung unumgänglich. Gerade im Langzeitverlauf muss jedoch die medikamentöse Therapie auf eine Maximierung der Lebensqualität gerichtet sein und damit oftmals hinter die reine Symptomkontrolle zurücktreten. In dieser Erkrankungsphase kommen, vor allem, wenn ein klinischer Nutzen eines Absetzens der Medikation nicht ersichtlich ist, und zur Entlastung des Patientenalltags, Depot-Formulierungen

zur Dauerbehandlung in Betracht, zumal in den Leitlinien dann auch eine Langzeitbehandlung über mindestens drei bis fünf Jahre empfohlen wird.

Differenzialindikation medikamentöser Therapiestrategien

Anhand der synoptischen Betrachtung möglicher schizophrener Krankheitsverläufe lässt sich ersehen, dass zumindest ab der Erstmanifestation eine medikamentöse Behandlung unumgänglich erscheint, um die gravierenden Probleme, die mit der Positivsymptomatik assoziiert sind, zu minimieren und zukünftig durch Verhinderung erneuter Episoden und/oder Symptomkontrolle zu erreichen [10, 46]. Aus den Empfehlungen der Fachgesellschaft wird ersichtlich, dass nach Erstmanifestation grundsätzlich eine längerfristige medikamentöse Behandlung zu erwägen ist [10]. Dabei steht der behandelnde Klinikarzt vor der Herausforderung, zusätzlich zur symptomatischen Remission auch die ambulante Behandlung durch die Auswahl eines geeigneten Präparats und durch die Wahl einer geeigneten Applikationsform zu bahnen. Der niedergelassene Psychiater, der Patienten nach einer ersten oder wiederholten Episode nach einem Klinikaufenthalt weiter zu betreuen hat, steht insbesondere vor der Herausforderung, die bestehende Medikation dem vor allem in den ersten Erkrankungsjahren wechselhaften und heterogenen Krankheitsverlauf anzupassen und in den sich dynamisch weiterentwickelnden Lebensweg zumeist junger Patienten unter Berücksichtigung lebensqualitativer Aspekte zu integrieren. Der Niedergelassene noch mehr als der Klinikarzt sieht sich dabei mit der Anforderung konfrontiert, entlang prognostischer Überlegungen zum weiteren Krankheitsverlauf die Medikation in Dosierung und Applikationsform anzupassen. Nach derzeitigem Wissensstand erscheint es vor allem unter dem Primat des „non nocere“ geboten, die Dauer der antipsychotisch-medikamentösen Therapie iterativ, Krankheitsstadien-gerecht zu prüfen, um nicht einem Patienten unnötig Nebenwirkungen und Risiken der Behandlung zuzumuten. Bereits anlässlich der Namensgebung „Schizophrenie“ hat Eugen Bleuler festgestellt, dass die Erkrankung in jedem Stadium zurückgehen, zum Stillstand kommen oder fortschreiten kann [4]; diese Aspekte sind der Taktgeber für Intensität und Dauer der medikamentösen Therapie.

Risiken und Nebenwirkungen der Kurz- und Langzeittherapie

Die Nebenwirkungen antipsychotischer Medikamente lassen sich anhand ihrer Adhärenzrelevanz in Gruppen gliedern. Zwar sind – erstens – motorische Nebenwirkungen wie Dyskinesien, Akathisie und Parkinsonoid unter Atypika (zumindest teilweise) weniger relevant als unter klassischen Antipsychotika, jedoch werden insbesondere die letzten beiden auch unter modernen Medikamenten wie Paliperidon, Aripiprazol, Risperidon und Amisulprid nicht selten beobachtet und verursachen erhebliches, die Therapieadhärenz gefährdendes Leiden [8, 11, 36]. Ebenso wirken sich – zweitens – hormonelle und metabolische Störungen, die mit Potenzverlust, Amenorrhö und Gewichtszunahme (Risperidon, Amisulprid, Olanzapin) einhergehen können,

aus [8, 11, 36]. Nicht zuletzt werden – drittens – Sedierung und Konzentrationsminderung unter Olanzapin, Clozapin und Quetiapin als lebensqualitativ mindernd erfahren [8, 11, 36].

Bei Erstgabe bestehen besondere und klinisch zu überwachende Risiken insbesondere in der Auslösung eines malignen neuroleptischen Syndroms, in EKG-Veränderungen (QTc-Verlängerung) sowie unter allen Antipsychotika einem erhöhten kardiovaskulären Risiko [12, 18, 38]. In der Langzeittherapie wurde in der letzten Zeit aber auch aufgrund kontroverser Studienergebnisse diskutiert, ob die Gabe von Antipsychotika möglicherweise zu einem signifikanten Verlust von Gehirns substanz führen kann [1, 14].

Die Nebenwirkungen und Risiken sind dabei gegenüber dem gerade unter laufender Therapie oft nur schwer zuverlässig zu beurteilenden Erkrankungsverlauf aufzurechnen: So kann es beispielsweise bei einzelnen chronisch Erkrankten sinnvoll sein, die Medikation bei unverändertem Krankheitsverlauf zur Nebenwirkungs- und Risikominimierung zu reduzieren oder sogar abzusetzen, während nach Erst-erkrankung auch die Einhaltung einer vermeintlich suffizienten Therapiedauer bei symptomatischer Remission keine ausreichende Gewähr für eine stabile Remission nach Absetzen der Medikation bietet.

Zusammengefasst zeigt sich aber, dass bei einer nennenswerten Anzahl von Patienten eine längerfristige medikamentöse Behandlung notwendig ist. Und selbst im Falle eines günstigen Verlaufs gilt es leitliniengerecht, Erst-erkrankte für zumindest ein Jahr nach der akutpsychotischen Episode medikamentös weiter zu behandeln. Unter diesen Bedingungen gewinnt auch die Wahl der Applikationsform eine besondere Bedeutung (s. Kapitel „Indikation und Auswahl eines Depot-Therapeutikums“).

Lebensqualität unter medikamentöser Therapie

Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass die Lebensqualität ohne Erfordernis einer regelmäßigen Medikamenteneinnahme insbesondere in der Zeit des jungen Erwachsenenalters höher ist als im Falle der Notwendigkeit einer medikamentösen Therapie, und sei es auch „nur“ für ein Jahr. Ist aber eine solche medikamentöse Therapie erforderlich, zeigt sich, dass die subjektive Lebensqualität auch, aber nicht ausschließlich von den erlebten Nebenwirkungen abhängt [17, 32]. Motorische Einschränkungen und Gewichtszunahme wirken dabei auch nach außen hin stigmatisierend und schränken die Freiheitsgrade der körperlichen Aktivität ein. Sexuelle Dysfunktionen sind meist stark schambesetzt, wirken sich negativ auf das Selbstgefühl aus und interferieren kritisch mit bestehenden oder sich anbahnenden Partnerschaften. Sedierung und Konzentrationsstörungen behindern die Lebensgestaltung sowohl hinsichtlich des Freizeitverhaltens als auch hinsichtlich der beruflichen Entwicklung. Wenn aber eine medikamentöse Therapie mit zumindest tolerablen Nebenwirkungen etabliert werden konnte, so scheint die Wahl des Applikationswegs für Akzeptanz und Adhärenz der Patienten wenig Gewicht zu haben bzw. sich sogar günstig auszuwirken [3, 7, 8, 44]. Bei Gabe eines Depots in zwei- bis vierwöchigem Abstand liegen die Vorteile hinsichtlich Konstanzhaltung der Medikamentenspiegel und der Gewähr-

leistung von Compliance aus klinischer Sicht geradezu auf der Hand. Die Risiken durch die intramuskuläre Gabe selbst (Infektion, Verletzung) erscheinen dabei bei Einhaltung der geltenden Hygienevorschriften und fachgerechter Applikation zwar gering, sind aber unbedingt zu beachten und in die Aufklärung entsprechend einzuschließen. Aus Patientensicht kann die Gabe eines Depots durch Entlastung des Alltags und/oder seltenerer Praxiskontakte einen Zugewinn an Lebensqualität schaffen. Zumindest scheinen Depot-Antipsychotika in der Verhinderung von erneuten Episoden niedrigere Numbers needed to treat (NNT) zu erreichen, als sie mit einer oralen Einnahme zu erreichen sind [29, 31]. Auch konnte bisher keine geringere Lebensqualität in Abhängigkeit vom Applikationsweg gezeigt werden [3, 7, 8, 44].

Indikation und Auswahl eines Depot-Therapeutikums

Ist es gelungen, ein gut vertragenes Antipsychotikum in der Behandlung zu etablieren, sollte die Therapie mit diesem Präparat leitliniengerecht in der niedrigsten wirksamen Dosierung nach Ersterkrankung für zumindest ein Jahr und nach einer weiteren Episode für zumindest drei bis fünf Jahre fortgeführt werden [10]. Falls eine Depotformulierung des gegebenen Präparats zur Verfügung steht (Aripiprazol, Olanzapin, Risperidon, Paliperidon), so ist in Anbetracht der vorgenannten zeitlichen Empfehlungen der Fachgesellschaft grundsätzlich auch nach Erstmanifestation die intramuskuläre Gabe eine sinnvolle Option [3, 8, 7, 44]. Die Tatsache, dass Depotformulierungen in Deutschland außer in speziellen Kontexten seltener zur Anwendung kommen, scheint dabei weniger auf eine gesicherte Datenbasis oder eine seltener Verordnung der verfügbaren Medikamente zurückzuführen als vielmehr der skeptischen Einstellung des behandelnden Arztes geschuldet zu sein [3, 7, 8, 44]. Hingegen kann es auch und gerade unter klinischen Gesichtspunkten bereits nach einer ersten akuten psychotischen Episode sinnvoll sein, einer Depotformulierung den Vorzug zu geben. Dies erscheint insbesondere rational, wenn die akute Episode mit hoher Gefährdung und/oder ausgeprägt geringer Behandlungseinsicht assoziiert war, sodass die Verhinderung einer erneuten Episode umso mehr geboten erscheint. Auch können früh auftretende kognitive und Negativsymptome sowie Desorganisation, die die Befähigung zur eigenständigen Alltagsbewältigung und zum autonomen Medikationsmanagement kritisch herabsetzen, die Gabe eines Depots sinnvoll erscheinen lassen. Doch auch bei gutem Funktionsniveau und hoher Adhärenz kann die Gabe eines Depots sich lebensqualitativ günstig auswirken, insofern beispielsweise auf Reisen keine Medikamente mitzuführen sind und/oder bei hohen Funktionsanforderungen der Alltag entlastet werden kann. Zumindest nach einer zweiten Episode sollte die Option einer Depot-Gabe zwingend (und nicht nur unter wiederholter Prüfung der vorgenannten Aspekte) erneut evaluiert werden [10]. Nicht nur, dass das Risiko einer weiteren Episode weiter erhöht ist, es können durch eine Depot-Gabe ursachenunabhängig (Incompliance, symptomatische Ursachen) auch Schwankungen der Plasmaspiegel als Bedingung weiterer Episoden zuverlässiger kontrolliert werden. Gerade die eventuell kritisch mit der Alltagsbewältigung interferierenden Stö-

rungen von Kognition und seelischen Vitalfunktionen sind nach wiederholten Episoden häufiger und oftmals schwerer ausgeprägt [16]. Die eventuelle Wahl eines Depot-Präparats sollte sich dabei neben grundsätzlichen Erwägungen zur Verträglichkeit und zum Nebenwirkungs- bzw. Risikoprofil auch an weiteren Symptomen und der Lebenssituation des Patienten orientieren. So kann es sinnvoll sein, bei ausgeprägten Störungen auf anderen Symptomdomänen (kognitive Störungen, Negativsymptome, affektive Störungen) und bei dynamischen Lebenssituationen ein Präparat zu wählen, das vergleichsweise kürzere Injektionsintervalle und/oder die Anpassung der Injektionsfrequenz ermöglicht. Hinsichtlich der kurzfristigen Anpassung der Medikation stellt sich jedoch die orale Gabe als klar überlegen dar.

Zusammenfassung

Die Schizophrenie ist eine Erkrankung mit heterogenem und insbesondere in den ersten Erkrankungsjahren nur schwer vorhersehbarem Verlauf. Zu jeder Zeit besteht ein hohes Risiko für eine Krankheitsprogression und insbesondere erneute akuten psychotischen Episoden. In der Verhinderung weiterer akuter Psychosen liegt eine der Hauptaufgaben der medikamentösen Therapie. Dem trägt die Behandlungsleitlinie mit ihren Empfehlungen einer Behandlungsdauer von zumindest einem Jahr nach Erstmanifestation und zumindest drei bis fünf Jahren nach einer zweiten Episode Rechnung. Daraus ergibt sich grundsätzlich die Notwendigkeit einer zumindest für diese Zeiträume, also pauschal mittel- bis längerfristig angelegten medikamentösen Therapie. Dem sind insbesondere Nebenwirkungen und Risiken der Antipsychotika-Therapie aufzurechnen. Zudem muss aus klinisch-praktischer Sicht, aber auch der interferierenden Rolle weiterer Symptomdomänen hinsichtlich Autonomie und Alltagsbewältigung der Patienten sowie der lebensqualitativen Bedeutung einer regelmäßigen Medikamenteneinnahme Rechnung getragen werden. Damit steht der behandelnde Arzt grundsätzlich nicht nur vor der Herausforderung, eine gut verträgliche Medikation auszuwählen und eventuell individuellen Ansprüchen anzupassen, sondern er muss auch der Anforderung gerecht werden, die Medikation der Krankheitsstadien-gerechten Symptomenwicklung anzugleichen und in den alltäglichen Lebensvollzug des Patienten angemessen zu integrieren. Hierbei kommt vor allem den Depotformulierungen, die für Aripiprazol, Olanzapin, Risperidon und Paliperidon zur Verfügung stehen, auch nach einer ersten psychotischen Episode, ein besonderer und in professionellen Kreisen scheinbar unterschätzter Stellenwert zu; zumindest sprechen die verfügbaren Daten nicht für eine lebensqualitative oder klinische Unterlegenheit von Depot-Antipsychotika. Wohl aber gehen die verschiedenen Depot-Antipsychotika mit einem unterschiedlichen Nebenwirkungsspektrum und differenten Veränderungen der Lebensqualität einher, die bei der individuellen Auswahl berücksichtigt werden sollten [26]. In Anbetracht der pauschal empfohlenen Behandlungsdauer von zumindest einem Jahr nach Erstmanifestation und in Abhängigkeit von Individualcharakteristika hinsichtlich symptomatischer und lebenssituativer Anforderungen kann auch und gerade im frühen Erkan-

kungsverlauf die Gabe eines Depots eine sinnvolle Alternative darstellen. Zumindest aber nach einer zweiten Episode scheint die Evaluation einer Depotverordnung zwingend. Demgegenüber bleibt es in der klinischen Einzelfallverantwortung des Arztes, Krankheitsstadien-gerechte Therapieanforderungen (Tab. 1) gegen die Risiken der Dauertherapie hinsichtlich Mortalität und Morbidität aufzurechnen. Eine Dauerbehandlung gilt es immer dann zu erwägen, wenn die Häufigkeit akutpsychotischer Episoden, hohes Gefährdungspotenzial der akuten Psychose und/oder eine unzureichende Kontrolle desorganisierter Symptome im medikationsfreien Intervall einen Benefit des Absetzens der Antipsychotika unwahrscheinlich erscheinen lassen und die zu erwartenden Nachteile eines Absetzens die Risiken der Dauerbehandlung aufwiegen.

Interessenkonflikterklärung

MB: Vortragshonorare von Lundbeck und Otsuka.
 JK: Vortragshonorare von Lundbeck, Otsuka und Schwabe; Honorare für Beratertätigkeit von Lilly, Lundbeck, Otsuka und Schwabe, Studienunterstützung von DFG, BMBF, EKFS, Medtronic AG.

Adapted pharmacotherapy in the maintenance treatment of schizophrenia

The psychopharmacological therapy of schizophrenia represents a major challenge. The heterogeneous course of illness and the different needs in early, recent onset, and chronic stages, respectively, warrant a personalized treatment. The present paper provides an overview of the different requirements that psychopharmacology has to fulfil throughout the course of illness. The focus is on long-term treatment and decision guidance regarding long-acting injectable antipsychotics (LAI).
 Key words: Schizophrenia, stages of illness, long-term treatment, long-acting injectable antipsychotics (LAI).

Literatur

1. Aderhold V, Weinmann S, Hägele C, et al. [Can long-term treatment with antipsychotic drugs lead to structural brain damage? Pro]. *Nervenarzt* 2013;84:1117-9.
2. Amminger GP, Schäfer MR, Papageorgiou K, Klier CM, et al. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:146-54.
3. Bera RB. Patient outcomes within schizophrenia treatment: a look at the role of long-acting injectable antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2014;75(Suppl 2):30-3.
4. Bleuler E. *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. Wien: Franz Deuticke Verlag, 1911.
5. Bodatsch M, Klosterkötter J, Daumann J. Contributions of experimental psychiatry to research on the psychosis prodrome. *Front Psychiatry* 2013;4:170.
6. Buckley LA, Maayan N, Soares-Weiser K, Adams CE. Supportive therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;4:CD004716.
7. Chue P, Emsley R. Long-acting formulations of atypical antipsychotics: time to reconsider when to introduce depot antipsychotics. *CNS Drugs* 2007;21:441-8.
8. Correll CU. Recognition of patients who would benefit from LAI antipsychotic treatment: how to assess adherence. *J Clin Psychiatry* 2014;75:e29.
9. Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 1991;148:1474-86.
10. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde DGPPN (Hrsg.). *S3-Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie*. Band 1 – Behandlungsleitlinie Schizophrenie. Darmstadt: Steinkopff-Verlag, 2005.
11. El-Mallakh P, Findlay J. Strategies to improve medication adherence in patients with schizophrenia: the role of support services. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:1077-90.
12. Frommeyer G, Eckardt L. Drug-induced proarrhythmia: risk factors and electrophysiological mechanisms. *Nat Rev Cardiol* 2015;doi: 10.1038/nrcardio.2015.110. [Epub ahead of print].

13. Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, Borgwardt S, et al. Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:220-9.
14. Fusar-Poli P, Smieskova R, Kempton MJ, Ho BC, et al. Progressive brain changes in schizophrenia related to antipsychotic treatment? A meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37:1680-91.
15. Goodby E, MacLeod AK. Future-directed thinking in first-episode psychosis. *Br J Clin Psychol* 2015;doi: 10.1111/bjc.12096. [Epub ahead of print].
16. Harvey PD. What is the evidence for changes in cognition and functioning over the lifespan in patients with schizophrenia? *J Clin Psychiatry* 2014;75(Suppl 2):34-8.
17. Hayhurst KP, Massie JA, Dunn G, Lewis SW, et al. Validity of subjective versus objective quality of life assessment in people with schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2014;14:365.
18. Henderson DC, Vincenzi B, Andrea NV, Ulloa M, et al. Pathophysiological mechanisms of increased cardiometabolic risk in people with schizophrenia and other severe mental illnesses. *Lancet Psychiatry* 2015;2:452-64.
19. Howes OD, Fusar-Poli P, Bloomfield M, Selvaraj S, et al. From the prodrome to chronic schizophrenia: the neurobiology underlying psychotic symptoms and cognitive impairments. *Curr Pharm Des* 2012;18:459-65.
20. Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature* 2010;468:187-93.
21. Keshavan MS, Tandon R, Boutros NN, Nasrallah HA. Schizophrenia, „just the facts“: what we know in 2008 Part 3: neurobiology. *Schizophr Res* 2008;106:89-107.
22. Klosterkötter J, Schultze-Lutter F, Bechdolf A, Ruhrmann S. Prediction and prevention of schizophrenia: what has been achieved and where to go next? *World Psychiatry* 2011;10:165-74.
23. Kohl S, Kuhn J, Wiedemann K. Rationale und Zielsetzung der medikamentösen Therapie der Schizophrenie. *Psychopharmakotherapie* 2014;21:85-95.
24. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013;382:951-62.
25. Miyamoto S1, Miyake N, Jarskog LF, Fleischhacker WW, et al. Pharmacological treatment of schizophrenia: a critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents. *Mol Psychiatry* 2012;17:1206-27.
26. Naber D, Hansen K, Forray C, Baker RA, et al. Qualify: a randomized head-to-head study of aripiprazole once-monthly and paliperidone palmitate in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 2015;168:498-504.
27. Nelson B, Yung AR. Should a risk syndrome for first episode psychosis be included in the DSM-5? *Curr Opin Psychiatry* 2011;24:128-33.
28. Norman RM, Manchanda R, Harricharan R, Northcott S. The course of negative symptoms over the first five years of treatment: Data from an early intervention program for psychosis. *Schizophr Res* 2015;doi: 10.1016/j.schres.2015.09.010. [Epub ahead of print].
29. Nussbaum AM, Stroup TS. Paliperidone palmitate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6:CD008296.
30. Okusaga OO1. 6R-l-erythro-5,6,7,8-tetrahydrobiopterin (BH4): a potential treatment for all symptom domains of schizophrenia. *Med Hypotheses* 2014;82:395-7.
31. Olivares JM, Rodriguez-Martinez A, Burón JA, Alonso-Escolano D, et al. Cost-effectiveness analysis of switching antipsychotic medication to long-acting injectable risperidone in patients with schizophrenia: a 12- and 24-month follow-up from the e-STAR database in Spain. *Appl Health Econ Health Policy* 2008;6:41-53.
32. Palmer BW, Martin AS, Depp CA, Glorioso DK, et al. Wellness within illness: happiness in schizophrenia. *Schizophr Res* 2014;159:151-6.
33. Penttilä M, Jääskeläinen E, Hirvonen N, Isohanni M, et al. Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2014;205:88-94.
34. Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Klosterkötter J. Probably at-risk, but certainly ill – advocating the introduction of a psychosis spectrum disorder in DSM-V. *Schizophr Res* 2010;120:23-37.
35. Ruhrmann S, Klosterkötter J, Bodatsch M, Bechdolf A, et al. Pharmacological prevention and treatment in clinical at-risk states for psychosis. *Curr Pharm Des* 2012;18:550-7.
36. Sendt KV, Tracy DK, Bhattacharyya S. A systematic review of factors influencing adherence to antipsychotic medication in schizophrenia-spectrum disorders. *Psychiatry Res* 2015;225:14-30.
37. Sinclair D, Adams CE. Treatment resistant schizophrenia: a comprehensive survey of randomised controlled trials. *BMC Psychiatry* 2014;14:253.
38. Strawn JR, Keck PE Jr., Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 2007;164:870-6.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

39. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, „just the facts“ what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res* 2008;102:1–18.
40. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, „just the facts“ 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res* 2009;110:1–23.
41. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, „just the facts“ 5. Treatment and prevention. Past, present, and future. *Schizophr Res* 2010;122:1–23.
42. van der Gaag M, Smit F, Bechdolf A, French P, et al. Preventing a first episode of psychosis: meta-analysis of randomized controlled prevention trials of 12 month and longer-term follow-ups. *Schizophr Res* 2013;149:56–62.
43. van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet*. 2009 Aug 22;374(9690):635–45.
44. Waddell L, Taylor M. Attitudes of patients and mental health staff to antipsychotic long-acting injections: systematic review. *Br J Psychiatry Suppl* 2009;52:S43–50.
45. Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D, Sytema S, et al. Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2013;70:913–20.
46. Zipursky RB, Menezes NM, Streiner DL. Risk of symptom recurrence with medication discontinuation in first-episode psychosis: a systematic review. *Schizophr Res* 2014;152:408–14.

— Bücherforum —

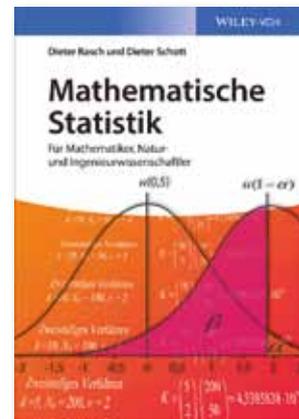
Mathematische Statistik Für Mathematiker, Natur- und Ingenieurwissenschaftler

Von Dieter Rasch und Dieter Schott. Wiley VCH Verlag GmbH Co. KGaA Weinheim, 2016, 648 Seiten, 150 Abbildungen. Auch als E-Book erhältlich. Gebunden 79,00 Euro. ISBN 978-3-527-33884-9.

Eine schwierige Herausforderung für die Autoren eines statistischen Lehrbuchs ist, eine zuverlässige Beziehung zwischen den Daten der realen Welt und den abstrakten Modellen zu schaffen, auf welchen die mathematische Statistik beruht. Für Studierende beziehungsweise Studierende mit mathematischem Hintergrundwissen ist dies Dieter Rasch und Dieter Schott bestens gelungen. Das Buch richtet sich an Natur- und Ingenieurwissenschaftler, aber auch an Mathematiker. Insbesondere für die letztgenannte Gruppe sind die Beweisführungen der im Buch aufgeführten Theoreme von Interesse. Das Buch beginnt mit einer Einführung in die statistische Entscheidungs-

theorie. Nachfolgend wird detailliert auf Themen wie Punktschätzung, lineare Modelle, Varianzanalyse, Regressionsanalyse, Kovarianzanalyse und Versuchsplanung eingegangen. Selbstverständlich ist es unmöglich, auf alle Themen der mathematischen Statistik einzugehen. Das Buch bietet jedoch einen wichtigen Überblick von den Grundlagen bis zu fortgeschrittenen Themen.

Jedes Kapitel ist von gleicher Struktur. Es beginnt mit einer Einführung in die entsprechenden statistischen Methoden. Beispiele dienen der Veranschaulichung. Im weiteren Verlauf werden mathematische Hintergründe mit Definitionen, Sätzen und entsprechenden Beweisführungen erklärt. Übungsaufgaben am Ende eines jeden Kapitels helfen dabei, das Gelernte anzuwenden. Teilweise werden dabei Kenntnisse des frei verfügbaren Programmpaketes R vorausgesetzt. Zahlreiche Themen wie beispielsweise die praxisrelevanten Methoden zur Versuchsplanung sind auch für Studenten anderer Fakultäten wie der



Medizin von großem Interesse. Ohne mathematisches Hintergrundwissen ist die Darstellung jedoch teilweise schwer verständlich. Wer sich in die Materie einlesen will, benötigt zunächst grundlegendere Werke. Beim anschließenden Lesen dieses Buchs werden die Zusammenhänge gut verstanden.

Dr. Claudia Borchard-Tuch,
Zusmarshausen

Arzneimittel – Information und Beratung

Arzneistoffporträts mit Bewertungen für Ärzte und Apotheker

Von Hermann P. T. Ammon, Ernst Mutschler und Hasso Scholz (Hrsg.). Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2015. 15. Aktualisierungslieferung. 2783 Seiten. Loseblattwerk, 3 Ringordner. 98,- Euro. ISBN 978-3-8047-3453-1.

Von Ärzten und Apothekern wird aufgrund der großen Fortschritte in der medikamentösen Therapie, was die Wahl des richtigen Arzneimittels und die kompetente Beratung der Patienten angeht, fundiertes Fachwissen gefordert.

Die im Frühjahr 2016 erschienene Aktualisierungslieferung „Arzneimittel – Information und Beratung“ von den renommierten Herausgebern Ammon, Mutschler, Scholz mit dem Stand Oktober 2015 stellt eine Sammlung von Arzneistoffmonographien dar, in der praxisrelevante Informationen für den Leser übersichtlich, neutral und objektiv aufbereitet sind. Das Gesamtwerk einschließlich der Aktualisierungslieferung ist eine Loseblattsammlung, die die Option für aktuelle Ergänzungslieferungen nicht ausschließt. Schwerpunktmäßig richten sich die beiden Ringbuchordner an pharmazeutisch tätige Mitarbeiter, aber auch an Ärzte, die sich in kurzer Zeit einen umfassenden Überblick über einen Wirkstoff für die Beratung oder aber Verordnung verschaffen möchten. Aktuell sind in dem Loseblattwerk zumeist verschreibungspflichtige Arz-

neistoffmonographien enthalten, die von verschiedenen Mitarbeitern aus den unterschiedlichsten pharmazeutischen Tätigkeitsbereichen sehr intensiv und detailliert bearbeitet wurden. Eine ausführliche Tabelle mit bekannten Inhibitoren und Induktoren der Cytochrom-P450-Isoenzyme und des P-Glykoproteins auf den ersten Seiten des Loseblattwerks steht zudem für eine schnelle Übersicht zur Verfügung.

Die einzelnen Monographien gliedern sich unter anderem in die Abschnitte Einordnung (des Wirkstoffs in eine Wirkstoffgruppe), Pharmakodynamik, Pharmakokinetik, Anwendungsgebiete, Darreichungsform/Anwendung, Dauer der Anwendung, Gegenanzeigen, unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Warnhinweise, Wechselwirkungen, Schwangerschaft/Stillzeit, Überdosierung/Anwendungsfehler sowie Aufbewahrung/Haltbarkeit. In dem Abschnitt Handelspräparate werden neben dem Originalpräparat beispielhaft einige Generika und Kombinationspräparate (jeweils falls vorhanden) genannt. Die pharmakokinetischen Daten, die gebräuchlichen Therapieregime und die unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind für den Leser übersichtlich in tabellarischer Form zusammengefasst. Den wichtigsten Abgabehinweisen und Beratungstipps ist auf der ersten Seite der jeweiligen Monographie ein eigener Abschnitt gewidmet. Am Ende einer Monographie beschreibt eine abschließende, objektive, zusammen-



fassende Bewertung des Wirkstoffs den aktuellen Stellenwert des jeweiligen Wirkstoffs in der Therapie. Jede Arzneistoffmonographie endet mit der Auflistung der verwendeten Informationsquellen, die den geläufigsten pharmakotherapeutischen Standardwerken (zum Beispiel Martindale), den bekanntesten Faktendatenbanken wie Drugdex® und den Fachinformationen der einzelnen Arzneimittel entnommen wurden.

Das bekannte Standardwerk „Arzneimittel – Information und Beratung“ stellt somit eine sehr nützliche Bereicherung speziell auch für Berufs(wieder)einsteiger für die tägliche Arbeit dar: Die wichtigsten Informationen zu einem Wirkstoff erhält man sehr übersichtlich, objektiv und vor allem in kürzester Zeit ohne langes Suchen alphabetisch sortiert auf einen Blick zusammengefasst!

Dr. Gesine Picksak,
Hannover



Empfehlungen zur Arzneimitteltherapie in der S3-Leitlinie Palliativmedizin

Constanze Rémi, München, Steffen T. Simon, Raymond Voltz, Anne Pralong, Köln, Markus Follmann, Berlin, und Claudia Bausewein, München

Tumorerkrankungen zählen zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland [9] und der Bedarf an palliativmedizinischer Versorgung wächst. Die Integration palliativmedizinischer Behandlungsansätze in die Versorgung onkologischer Patienten kann einen wichtigen Beitrag zum Erhalt der Lebensqualität leisten. Die 2015 publizierte S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“, die durch das Leitlinienprogramm Onkologie gefördert wurde, stellt einen wichtigen Schritt in der Schaffung einheitlicher, evidenzbasierter Therapieempfehlungen dar. Diese können helfen, die Versorgung von Palliativpatienten in Deutschland zu verbessern. Die Leitlinie behandelt verschiedene Aspekte der Palliativversorgung von Tumorpatienten. Neben Bereichen wie Versorgungsstrukturen, Kommunikation und Betreuung in der Sterbephase finden sich auch Kapitel zu spezifischen Krankheitssymptomen und deren Behandlung. In dieser ersten Version der Leitlinie sind dies Atemnot, Tumorschmerz, Obstipation und Depression. In diesem Artikel sollen die Empfehlungen zur medikamentösen Therapie genauer betrachtet werden.

Arzneimitteltherapie 2016;34:155–62.

Für die Erstellung der Leitlinie wurden umfassende systematische Literaturrecherchen und -bewertungen durchgeführt. Auf dieser Basis wurden nach Nutzen-Schaden-Abwägung Empfehlungen formuliert, die dann in einem Konsensverfahren abgestimmt wurden. Die Klassifizierung der Evidenz erfolgte entsprechend den Vorgaben des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Der Empfehlungsgrad wurde nach den Vorgaben der AWMF vergeben (Tab. 1). Die vollständige Leitlinie, inklusive Details zur Methodik der Erstellung, steht auf den Internetseiten des Leitlinienprogramms Onkologie (www.leitlinienprogramm-onkologie.de) und der Arbeitsgemeinschaft medizinisch-wissenschaftlicher Fachgesellschaften AWMF (www.awmf.org) zur Verfügung.

Wenn nicht anders angegeben, stammen die in diesem Artikel präsentierten Informationen aus der Leitlinie, Abbildungen und Tabellen wurden ebenfalls übernommen. Schlüsselempfehlungen (SE) sind durch die Angabe der Nummer, des Empfehlungsgrads und des Level of Evidence in Klammern gekennzeichnet, zum Beispiel (SE 5.11., 0/1–).

Atemnot

Bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung zählt Atemnot zu den häufigen Symptomen. Die Prävalenz liegt laut Daten einer Registerhebung in Deutschland bei 53,4%, bei Lungentumoren sogar bei 74,3% [2]. Sie kann anfallsartig in Form von Atemnotattacken und kontinuierlich auftreten und nur durch eine subjektive Beurteilung

erfasst werden. Blutgasanalysen oder andere objektive Messverfahren haben nur eine begrenzte bis gar keine Aussagekraft. Die Empfehlungen der Leitlinie fokussieren sich auf die symptomatische Behandlung der Atemnot. Kausale Therapieoptionen wie Chemotherapie oder Bestrahlung können gleichzeitig indiziert sein. Entsprechend sollen potenziell behandelbare Ursachen der Atemnot ermittelt werden (SE 5.5., Expertenkonsens [EK]). Zudem sollen kausale Therapieoptionen unter Berücksichtigung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses und des Patientenwillens vor oder parallel zur symptomatischen Therapie durchgeführt werden (SE 5.6., EK).

In der symptomatischen Therapie der Atemnot spielen nichtmedikamentöse Therapiestrategien eine entscheidende Rolle. Hierzu zählen Edukation, Information, Anleitung zu ökonomischer Mobilität, Anpassung des Tagesrhythmus an die schwankende Atemnotintensität, Kühlung des Gesichts durch offenes Fenster, Handfächer oder Ventilator sowie die Einbindung von Angehörigen insbesondere mit dem Ziel, bei starker Atemnot Hektik und Panik zu reduzieren und beruhigend auf den Patienten einzuwirken.

Constanze Rémi MSc, Prof. Dr. med. Claudia Bausewein MSc, Klinik und Poliklinik für Palliativmedizin, Klinikum der Universität München, Marchioninistr. 15, 81377 München. E-Mail: Constanze.Remi@med.uni-muenchen.de
Dr. med. Markus Follmann MPH MSc, Deutsche Krebsgesellschaft e. V., Kuno-Fischer-Straße 8, 14057 Berlin
Priv.-Doz. Dr. med. Steffen T. Simon MSc, Prof. Dr. med. Raymond Voltz, Dr. med. Anne Pralong, Zentrum für Palliativmedizin der Uniklinik Köln, Kerpener Str. 62, 50937 Köln

Tab. 1. Evidenzgraduierung (nach SIGN) und Empfehlungsgraduierung (nach AWMF-Regelwerk)

Evidenzgraduierung	
Grad	Beschreibung
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1-	Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2-	Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist
3	Nichtanalytische Studien, z. B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	Soll
B	Empfehlung	Sollte
0	Empfehlung offen	Kann

[www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf und www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-entwicklung/awmf-regelwerk-03-leitlinienentwicklung/II-entwicklung-graduierung-der-empfehlungen.html]

AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Opioide

Die Basis der symptomatischen, medikamentösen Therapie der Atemnot stellen Opioide dar und ihr Einsatz ist mittlerweile durch wissenschaftliche Evidenz belegbar. Eine Atemdepression durch die Opioid-Therapie muss bei einer lege artis durchgeführten Behandlung nicht befürchtet werden (SE 5.9., /1+).

Wie genau diese Substanzgruppe ihre Wirkung entfaltet, ist nicht vollständig geklärt. Allerdings ist mittlerweile bekannt, dass Opioid-Rezeptoren im gesamten kardio-respiratorischen System zu finden sind und an der Vermittlung des lindernden Effektes mitwirken [6]. Ebenso wie Schmerzen ist auch Atemnot eng mit Emotionen verbunden und im fMRT (functional magnetic resonance imaging) ist eine veränderte Aktivität in emotionsrelevanten Hirnarealen erkennbar [12, 13]. Opioide können diese Aktivität in den entsprechenden Hirnregionen reduzieren und möglicherweise auch auf diesem Weg zur Linderung von Atemnot beitragen.

Bislang existieren keine Hinweise auf Vorteile eines bestimmten Opioids. Die meiste wissenschaftliche Evidenz

liegt allerdings für Morphin vor. Ob die Applikation oral oder parenteral erfolgt, kann vom Zustand des Patienten abhängig gemacht werden. Nicht ausreichend wirksam ist hingegen die inhalative Anwendung. Bei der Substanzwahl sollte die Nierenfunktion Berücksichtigung finden (SE 5.8., B/3, siehe unten und **Tabelle 2**).

Die zur Linderung der Atemnot benötigten Opioid-Dosierungen sind im Mittel niedriger als in der Schmerztherapie. In einer Titrationsstudie konnte nach der Dosis titration bei 63% der Opioid-naiven Patienten im Dosisbereich von 10 bis 30 mg Morphin p.o. eine wirksame Linderung der Atemnot erzielt werden [5]. Bei der überwiegenden Zahl der Patienten waren bereits 20 mg täglich ausreichend.

Für Opioid-naive Patienten wird eine Startdosis von Morphin 2,5 bis 5 mg alle 4 Stunden p.o. bzw. 1 bis 2,5 mg alle 4 Stunden s.c. empfohlen. Erhält ein Patient bereits Opiode, soll die bisherige Opioid-Dosis um 25% erhöht werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion muss besonderes Augenmerk auf die Substanzwahl und Dosierung gelegt werden, wobei vor allem Morphin mit großer Vorsicht einzusetzen ist (**Tab. 2**).

Benzodiazepine

Weitaus weniger eindeutig ist die Datenbasis für den Einsatz von Benzodiazepinen, obwohl diese in der Palliativmedizin häufig zum Einsatz kommen. Auch wenn die Studienevidenz zur Anwendung bei Atemnot weitestgehend fehlt, können die Benzodiazepine zur Linderung von Atemnot eingesetzt werden, wenn der Behandlungserfolg mit Opioiden unzureichend ist (SE 5.10., 0/1+). Besonders im fortgeschrittenen Krankheitsstadium oder in der Sterbephase kann der kombinierte Einsatz mit Opioiden erfolgen (SE 5.11., 0/1-).

Der verbreitete Einsatz und die guten klinischen Erfahrungen mit Benzodiazepinen als Zweit- oder Drittlinientherapie bei der Behandlung von Atemnot sind sicherlich zumindest teilweise mit der Wirkung auf eine Angst- oder Panikkomponente zurückzuführen, die die Atemnot häufig begleitet.

Als Dosierungen werden empfohlen:

- Lorazepam 0,5 bis 1,0 mg alle 6 bis 8 Stunden. p.o./s.l.
- Midazolam 2,5 bis 5 mg/4 Stunden s.c., 10 bis 30 mg/24 Stunden s.c.

Glucocorticoide

Der Einsatz von Glucocorticoiden zur Behandlung von Atemnot wird nicht empfohlen. Er kann allerdings in Erwägung gezogen werden, wenn eine Lymphangiosis carcinomatosa oder eine tumorbedingte Atemwegsobstruktion vorliegt (SE 5.14., B/1+ und SE 5.15., 0/4).

Auch Studien mit COPD-Patienten, die eine fortgeschrittene Tumorerkrankung hatten, konnten keinen Nutzen für die Anwendung von Glucocorticoiden zur symptomatischen Linderung der Atemnot zeigen.

Weitere Substanzen

Weitere Substanzen, deren Einsatz zur Behandlung einer Atemnot in der klinischen Praxis immer wieder beobachtet werden kann, sollen nicht angewendet werden. Hierzu gehören zum Beispiel die Phenothiazine (u. a. Levomepro-

Tab. 2. Opioide bei Niereninsuffizienz [7, 10]

Grad der Niereninsuffizienz	Umgang mit Opioiden		
Milde bis moderate Niereninsuffizienz (GFR 30–89 ml/min)	<ul style="list-style-type: none"> • Alle Opioide, die für die symptomatische Therapie der Atemnot verwendet werden, können nach Abwägung einer Reduktion der Dosis oder Frequenz eingesetzt werden. • Verstärkte Beobachtung von Veränderungen der Nierenfunktion oder vorzeitiger Opioid-Wechsel bei sich rasch verschlechternder Nierenfunktion • Abklärung möglicher reversibler Ursachen der Niereninsuffizienz • Beachte: Die errechnete GFR ist weniger genau bei gleichzeitigem Vorliegen einer Kachexie, geringem Serum-Protein, Ödemen oder einer akuten Niereninsuffizienz 		
Schwere Niereninsuffizienz bis Nierenversagen (GFR < 30 ml/min)	<ul style="list-style-type: none"> • Opioid-Wechsel zu Fentanyl (s. c.) oder nicht-retardiertem Hydromorphon • Deutlich erhöhte Vorsicht, engmaschige Beobachtung und Evaluation, um ggf. rasch eine Dosisanpassung durchzuführen (Dosismenge oder Frequenz) • Transdermale Applikationen und retardierte Präparate sind nicht geeignet wegen der verzögerten Elimination und eingeschränkter Möglichkeit zur Dosisanpassung 		
Opioid	Aktive, nierenpflichtige Metaboliten	Wird durch Dialyse entfernt? *	Sicher und effektiv bei dialysepflichtigen Patienten? **
Morphin	Ja	Ja	Vermeiden, wenn möglich
Hydromorphon	(Ja)	Ja	Ja, mit Vorsicht
Oxycodon	Ja	(Ja)	Unklar (limitierte Evidenz)
Fentanyl	Nein	Nein	Ja, mit Vorsicht
Buprenorphin	(Ja)	Nein	Ja, mit Vorsicht

* Ob ein Opioid dialysegängig ist oder nicht, ist ein sehr viel komplexeres Geschehen, als es die Ja/Nein-Einteilung ausdrückt, und muss u. a. zusätzlich berücksichtigen, ob auch Metaboliten entfernt werden. Die Einteilung Ja/Nein an dieser Stelle wird verwendet, um zu beschreiben, ob potenziell ein signifikanter Umfang des Arzneimittels oder seiner Metaboliten durch die Dialyse entfernt wird.

** Bei dialysepflichtigen und niereninsuffizienten Patienten sollten alle Opioide mit erhöhter Vorsicht und zusätzlicher Evaluation und Beobachtung angewendet werden und ggf. eine Dosisadaption (Menge, Frequenz) erfolgen. Die hier genannte Einteilung, ob ein Opioid bei dialysepflichtigen Patienten angewendet werden kann, ist eine Verallgemeinerung und kann von Patient zu Patient variieren. Die Einteilung basiert überwiegend auf Fallberichten und klinischer Erfahrung.

mazin), Buspiron oder Antidepressiva (SE 5.12., B/1– und SE 5.13., B/1–). Der Hintergrund ist ein ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis bei nur dünner wissenschaftlicher Evidenz.

Sauerstoff

Die Studienlage und entsprechend auch die Empfehlungen zum Einsatz von Sauerstoff sind eindeutig: Sauerstoff sollte nicht zur Linderung von Atemnot bei nicht-hypoxämischen Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung eingesetzt werden (SE 5.19., B/1+).

Die Behandlung mit Sauerstoff ist aufwendig, teuer und mit Nebenwirkungen verbunden, die insbesondere im Kontext von Atemnot ungünstig sind, zum Beispiel Austrocknen der Schleimhäute oder Brandgefahr bei gleichzeitigem Rauchen. In mehreren Studien konnte bei nichthyoxämischen Patienten kein Vorteil der Sauerstoffgabe gegenüber Raumluft beobachtet werden [4, 11]. Bei dieser Patientengruppe sollten daher bevorzugt (Hand-)Ventilatoren eingesetzt werden.

Zwischenfazit

Die Basis der symptomatischen, medikamentösen Therapie der Atemnot stellen Opioide dar. Besonders im fortgeschrittenen Krankheitsstadium oder in der Sterbephase kann der kombinierte Einsatz mit Benzodiazepinen erfolgen.

Schmerztherapie

Im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium sind mittlere bis starke Tumorschmerzen häufig und treten bei 70 bis 80% der Patienten auf. Eine Linderung ist nach dem derzeitigen Kenntnisstand bei fast allen Patienten möglich, oft ist die Behandlung jedoch nach wie vor unzureichend. Vor der Therapieplanung soll eine Schmerzdiagnostik mit Anamnese und klinischer Untersuchung erfolgen (SE 6.1., EK). Die Therapie richtet sich nach der subjektiven Einschätzung der Schmerzstärke, idealerweise durch den Patienten selbst.

Analog zur Behandlung der Atemnot ist auch in der Tumorschmerztherapie zu prüfen, ob tumormodifizierende Maßnahmen wie eine Chemotherapie oder Bestrahlung, den Schmerz positiv beeinflussen können. Nichtmedikamentöse Maßnahmen sollten ebenfalls Berücksichtigung im Behandlungskonzept finden.

Die Empfehlungen der Leitlinie zur medikamentösen Behandlung von Tumorschmerzen wurden aus der europäischen Leitlinie der European Association of Palliative Care (EAPC) übernommen, die erst 2012 aktualisiert erschienen ist [3]; ergänzt wurde lediglich die Substanz Metamizol.

Die Empfehlungen sind größtenteils wenig überraschend und untermauern vielmehr die oft ohnehin schon gängige Praxis. Natürlich finden sich auch neue Erkenntnisse und Empfehlungen wieder, die neben der erweiterten Studienlage auch mit der verbesserten Verfügbarkeit verschiedener Opioide und Darreichungsformen zu tun haben.

Substanzauswahl

Auch wenn nur wenige Daten zur Behandlung von Tumorschmerzen mit Metamizol vorliegen, wird die Anwendung in der Schmerztherapie empfohlen. Bei Patienten, die unter leichten Schmerzen leiden, kann es als Monotherapie eingesetzt werden. Mit zunehmender Schmerzstärke kann dann die Kombination mit Opioiden erfolgen (SE 6.34., 0/1–). Alternativ können auch NSAR (nichtsteroidale Antirheumatika) oder Paracetamol verwendet werden.

Aufgrund des Nebenwirkungsrisikos sollten NSAR vor allem bei älteren Patienten und solchen mit Nieren-, Leber- oder Herzinsuffizienz nur eingeschränkt zur Anwendung kommen (SE 6.36., B/1–).

Bei kolikartigen, viszeralen Schmerzen ist Metamizol durch seine spasmolytischen Effekte gegenüber den NSAR im Vorteil. Obwohl das Nebenwirkungsprofil von Metamizol im Vergleich zu den NSAR günstiger bewertet wird, muss das Risiko einer Agranulozytose mit berücksichtigt werden. Auch wenn es sich hierbei um eine sehr seltene Nebenwirkung handelt, sollten bei einer langfristigen Therapie mit dieser Substanz regelmäßige Blutbildkontrollen erfolgen, zum Beispiel alle drei Monate. Um eine hypotensive Reaktion zu vermeiden, sollten zu schnelle intravenöse Gaben vermieden werden.

Patienten mit unzureichend kontrollierten leichten bis moderaten Schmerzen unter Therapie mit einem Nicht-Opioid-Analgetikum sollten zusätzlich ein Stufe-II-Opioid p. o. erhalten (z. B. Tilidin/Naloxon oder Tramadol). Alternativ kann jedoch auch direkt mit einem Opioid der WHO-Stufe II in niedriger Dosierung begonnen werden (SE 6.4., B/1–). Codein sollte nicht zum Einsatz kommen, da die Wirkung aufgrund genetischer Polymorphismen starken interindividuellen Schwankungen unterlegen ist. Bei Tramadol ist das Interaktionspotenzial mit anderen Arzneistoffen zu berücksichtigen. Hervorzuheben ist hier insbesondere das Risiko eines Serotonin-Syndroms mit anderen Substanzen, die einen Einfluss auf das Serotoninsystem haben, z. B. SSRI wie Citalopram oder Paroxetin.

Für Stufe-III-Opioiden als Alternative zu den Stufe-II-Substanzen liegt der empfohlene Dosisbereich bei:

- Morphin p. o. ≤ 30 mg/Tag
- Oxycodon p. o. ≤ 20 mg/Tag
- Hydromorphon p. o. ≤ 4 mg/Tag

Bei mittleren bis starken Tumorschmerzen sollen die Patienten ein Stufe-III-Opioid erhalten (SE 6.5., EK). Zwischen Morphin, Hydromorphon und Oxycodon bestehen keine wichtigen Unterschiede und jede dieser drei Substanzen ist als Opioid der ersten Wahl geeignet.

Levomethadon kann ebenfalls als Alternative zum Einsatz kommen. Aufgrund der komplexen Pharmakokinetik und dem damit verbundenen Risiko einer Überdosierung sollte es allerdings nur von erfahrenen Ärzten verwendet werden. Die Empfehlungen zur Substanzauswahl bei eingeschränkter Nierenfunktion können der Tabelle 2 entnommen werden.

Anwendung

Zur Dosisanpassung können sowohl unretardierte als auch retardierte Darreichungsformen von Morphin, Hydromorphon und Oxycodon zur oralen Anwendung verwendet

werden (SE 6.9., 0/1–). Unabhängig von der Darreichungsform sollte dem Patienten eine unretardierte Bedarfsmedikation zur Verfügung stehen.

Als Alternative zu den oralen Darreichungsformen können transdermale Darreichungsformen von Fentanyl und Buprenorphin für manche Patienten gute, nichtinvasive Alternativen darstellen (SE 6.11., 0/1–). Von Nachteil bei diesen Darreichungsformen ist die Latenzzeit von mehreren Tagen bis zum Erreichen eines konstanten Wirkstoffspiegels.

Für alle Darreichungsformen mit verzögerter Wirkstofffreisetzung, also sowohl für transdermale Pflaster als auch für orale Retardformen, sind die präparatespezifischen Unterschiede im Applikationsintervall zu beachten.

Kommt weder der orale noch der transdermale Applikationsweg infrage, soll die Anwendung von Morphin oder Hydromorphon subkutan erfolgen (SE 6.13., A/1+). Die intravenöse Applikation soll erst bei Kontraindikationen für die subkutane Gabe in Betracht gezogen werden (SE 6.14., A/1+) oder wenn eine schnelle Dosisanpassung zur Schmerzkontrolle erforderlich ist (SE 6.15., A/1+).

Opioid-Rotation

Patienten, die unter der Therapie mit einem WHO-Stufe-III-Opioid nur eine unzureichende Schmerzlinderung bei gleichzeitig schweren beziehungsweise nicht kontrollierbaren Nebenwirkungen erhalten, können von einem Substanzwechsel zu einem anderen Opioid profitieren. Die Erfolgsraten des Opioid-Wechsels liegen bei 40 bis 80%.

Der Wechsel auf ein anderes Opioid erfolgt durch die Berechnung der äquianalgetischen Dosierung mithilfe von Umrechnungsfaktoren. Die Grundlagen dieser Umrechnungsfaktoren sind neben Cross-over-Studien und klinischen Beobachtungen auch randomisierte kontrollierte Studien. Entsprechend können für den Wechsel von einer Substanz auf eine andere in der Literatur unterschiedlichste Umrechnungsfaktoren gefunden werden [8]. Sie sind demnach als Orientierungshilfe zu werten; patientenindividuell können nach dem Substanzwechsel weitere Dosisanpassungen notwendig werden.

Üblicherweise wird die Therapie bei einer Opioid-Rotation erst mit einer geringeren Dosierung als der errechneten weitergeführt.

In der Leitlinie werden die in Tabelle 3 genannten äquianalgetischen Verhältnisse für den Opioid-Wechsel empfohlen.

Tab. 3. Empfohlene äquianalgetische Verhältnisse für den Opioid-Wechsel

	Relative äquianalgetische Potenz	Einstufung Empfehlung
Morphin p. o. zu Oxycodon p. o.	1 : 1,5	Stark
Oxycodon p. o. zu Hydromorphon p. o.	1 : 4	Stark
Morphin p. o. zu Hydromorphon p. o.	1 : 5	Schwach
Morphin p. o. zu Buprenorphin transdermal	75 : 1	Schwach
Morphin p. o. zu Fentanyl transdermal	100 : 1	Stark

Behandlung von Schmerzexazerbationen

Schmerzexazerbationen aufgrund unzureichend kontrolliertem Dauerschmerz sollen mit zusätzlichen Gaben unretardierter, oraler Opioide behandelt werden (SE 6.39., A/1+), zudem soll eine adäquate Dosistitration der Basisanalgesie erfolgen (SE 6.40., A/1+).

Im Unterschied zu diesen Schmerzexazerbationen werden vorübergehende Schmerzverstärkungen bei ansonsten angemessen kontrolliertem Dauerschmerz als Durchbruchschmerzen bezeichnet. Zur Behandlung dieser sollen unretardierte orale Opioide oder transmukosales Fentanyl verwendet werden (SE 6.41., A/1+), wobei die transmukosalen Fentanyl-Zubereitungen in manchen Fällen aufgrund des schnellen Wirkungseintritts und der kurzen Wirkdauer bevorzugt werden sollten (SE 6.42., B/1-).

Nebenwirkungen der Opioid-Therapie

Zu den häufigsten Nebenwirkungen einer Opioid-Therapie zählen die Opioid-bedingte Obstipation, Übelkeit und Erbrechen sowie zentralnervöse Effekte.

Da die Obstipation eine Nebenwirkung ist, die über die Dauer der Therapie anhält, sollen Laxanzien sowohl zur Behandlung als auch zur Prophylaxe routinemäßig eingesetzt werden (SE 6.25., A/1+), gegebenenfalls kann eine Kombinationstherapie aus Laxanzien mit unterschiedlichem Wirkungsmechanismus erfolgen (SE 6.27., 0/1+). Aufgrund der Datenlage lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Laxanzien erkennen.

Ist die Therapie mit herkömmlichen Laxanzien unzureichend, kann der Einsatz von Methylnaltrexon s.c. in Betracht gezogen werden (SE 6.28., A/1+). Bei etwa 50% der Patienten ist mit einem Ansprechen zu rechnen. Das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen durch die Substanz ist allerdings bei der Therapieplanung zu berücksichtigen.

Der Stellenwert von Naloxon zur Behandlung einer Opioid-bedingten Obstipation ist nicht vollständig geklärt. Die feste Kombination mit Oxycodon führte in einer randomisierten, kontrollierten Studie zu weniger Obstipation als Oxycodon allein [1].

Kommt es aufgrund der Opioid-Therapie zu Übelkeit und Erbrechen, sollten antidopaminerg wirkende Substanzen wie Haloperidol oder Metoclopramid zum Einsatz kommen (SE 6.24., B/1-). Insgesamt ist die Datenlage allerdings sehr dünn.

Neurotoxischen Nebenwirkungen einer Opioid-Therapie wie Delir, Halluzinationen oder Myoklonien kann mit einer Dosisreduktion oder einer Opioid-Rotation begegnet werden (SE 6.30., 0/1-).

Koanalgetika

Die Datenlage für die Behandlung neuropathischer Schmerzen ist insgesamt sehr heterogen. Belegt ist die Wirksamkeit von Amitriptylin, Gabapentin und Pregabalin. Eine Therapie mit einer dieser drei Substanzen soll daher bei Patienten mit neuropathischen Tumorschmerzen, die nur teilweise auf ein Opioid ansprechen, in Erwägung gezogen werden (SE 6.38., A/1+). In der Praxis kommen auch andere Substanzen zum Einsatz, zum Beispiel Citalopram aufgrund der geringeren Sedierung im Vergleich zu Amitriptylin.

Pharmakoökonomische Aspekte der medikamentösen Schmerztherapie werden in der Leitlinie bewusst nicht berücksichtigt, sind jedoch im klinischen Alltag abzuwägen.

Zwischenfazit

Metamizol kann als Monotherapeutikum bei Tumorschmerzen eingesetzt werden. Mit zunehmender Schmerzstärke kann dann die Kombination mit Opioiden erfolgen. Alternativ können auch NSAR oder Paracetamol verwendet werden. Die Behandlung kann auch direkt mit einem Opioid der WHO-Stufe II in niedriger Dosierung begonnen werden.

Bei mittleren bis starken Tumorschmerzen sollen die Patienten ein Stufe-III-Opioid erhalten.

Durchbruchschmerzen sollen mit unretardierten oralen Opioiden oder transmukosalem Fentanyl behandelt werden.

Obstipation

Obstipation ist – wie erwähnt – ein häufiges Symptom in palliativmedizinischen Behandlungssituationen. Genaue Zahlen sind jedoch schwer zu ermitteln, da in Untersuchungen verschiedene Definitionen verwendet wurden. So schwanken die Prävalenzangaben zwischen 32 und 82%, bei gleichzeitiger Opioid-Therapie erhöht sich diese Zahl sogar auf knapp 90%. Eine Obstipation im Rahmen einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung ist anders zu bewerten als Verdauungsbeschwerden unter anderen Lebensumständen. Daher sollte auch nicht zwischen passagerer und chronischer Obstipation unterschieden werden. Von weit größerer Bedeutung ist die Symptombelastung des Patienten. Ausbleibender Stuhlgang bei beschwerdefreien Patienten spielt daher eine eher untergeordnete Rolle. Trotzdem sollte eine sorgfältige Anamnese und Diagnostik erfolgen,

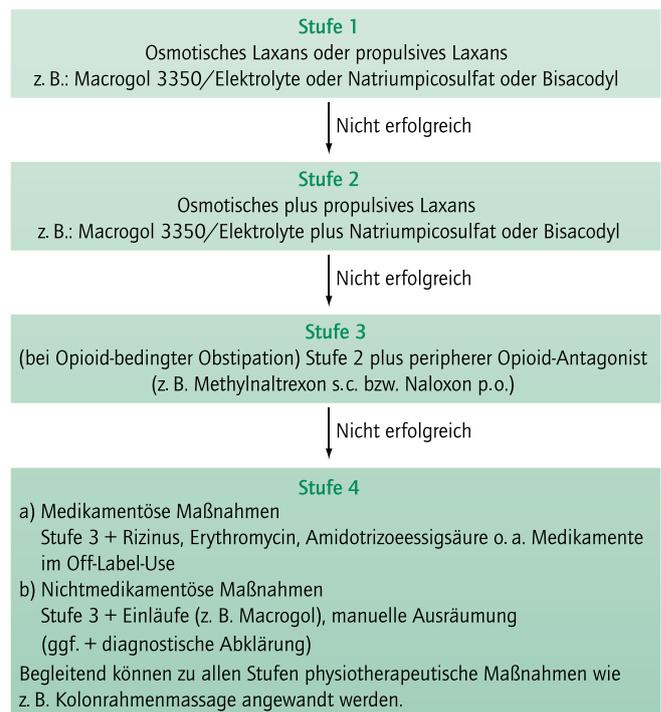


Abb. 1. Stufenschema zur Therapie der Obstipation

die allerdings immer die kritische Auseinandersetzung mit den möglichen therapeutischen Konsequenzen beinhalten müssen. Auch bei Patienten mit einer nicht heilbaren Tumorerkrankung liegt die normale Stuhlfrequenz bei dreimal/Tag bis dreimal/Woche.

Bei der Substanzauswahl sind langfristige Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der Prognose des Patienten eher sekundär. Eine medikamentöse Obstipationsprophylaxe soll bei Patienten mit einer Opioid-Therapie erfolgen und individuell angepasst werden (SE 7.5., EK). Ergänzend zur Therapie können nichtmedikamentöse Maßnahmen wie Mobilisation oder Kolonmassage eingesetzt werden (SE 7.6, EK). Unabhängig von den Ursachen sollen osmotisch wirksame und/oder stimulierende Laxanzien (z.B. Lactulose), jeweils in Mono- oder Kombinationstherapie, zum Einsatz kommen (SE 7.7., A/1–). Von osmotisch wirksamen Salzen (z. B. Glaubersalz) und Paraffinöl sollte hingegen abgesehen werden. Bei Stuhlentleerungsstörungen sollten rektale Entleerungshilfen, zum Beispiel Klysmen, Einläufe oder Suppositorien, eingesetzt werden (SE 7.9., B/1–).

Prokinetika oder Sekretagoga können eine Therapieoption darstellen, wenn konventionelle Therapien nicht ausreichend wirksam waren (SE 7.10., 0/1–) Insgesamt sollte das therapeutische Vorgehen einem standardisierten Stufenplan folgen (Abb. 1).

Die Behandlung einer malignen intestinalen Obstruktion wird in dieser ersten Fassung der Leitlinie nicht diskutiert. Sie ist jedoch für die zweite Auflage vorgesehen.

Depression

Eine niedergeschlagene Stimmung ist im palliativmedizinischen Kontext ein wenig überraschendes Symptom. Die Herausforderung besteht in der Unterscheidung zwischen einer Anpassungsstörung, einer normalen Trauerreaktion, einer Dysthymie und einer Depression. Sowohl Diagnose als auch Behandlung einer Depression bei Tumorpatienten sind oft unzureichend. Zudem berichten Patienten aufgrund einer Denkhemmung, Hoffnungslosigkeit oder Antriebsminderung häufig nicht selbstständig von ihren Beschwerden. Einige Symptome einer Depression können zudem ebenso auf die Grunderkrankung oder deren Behandlung zurückgeführt werden und sind daher zur Diagnosestellung nur begrenzt verwendbar. Hierzu zählen beispielsweise Schlafstörungen, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Fatigue, psychomotorische Verlangsamung sowie Konzentrations- und Gedächtnisdefizite. Screening, Diagnose und Einschätzung des Schweregrades einer Depression werden in der Leitlinie ausführlich behandelt.

Die Behandlung einer Depression richtet sich nach dem Schweregrad und beinhaltet neben einer effektiven palliativmedizinischen Symptomkontrolle auch eine professionelle psychosoziale Betreuung. Antidepressiva sollten nicht generell zur Erstbehandlung bei leichten depressiven Episoden eingesetzt werden, sondern allenfalls unter besonders kritischer Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses (SE 8.11., EK). Bei einer mittelgradigen oder schweren depressiven Episode soll eine Kombinationsbehandlung aus medikamentöser und Psychotherapie angeboten werden (SE 8.13, 8.14, EK). Die medikamentöse Therapie einer De-

pression bei Palliativpatienten sollte in ein therapeutisches Gesamtkonzept eingebettet sein, das auch nichtmedikamentöse Therapiestrategien beinhaltet. Wirksamkeit und Nebenwirkungen der Behandlung sollten engmaschig überprüft werden. Die Empfehlungen zur medikamentösen Therapie richten sich nach der S3-Leitlinie/NVL Unipolare Depression und werden daher an dieser Stelle nicht näher erläutert.

Auch bei Patienten mit kurzer Lebenserwartung sollte der Einsatz von Antidepressiva unter einer strengen Nutzen-Risiko-Abwägung in Betracht gezogen werden. Mit Übergang in die Sterbephase soll die antidepressive Therapie beendet werden (SE 8.16., EK). Soweit es die Zeit erlaubt, kann die Dosis ausgeschlichen werden, um Absetzphänomene zu vermeiden.

Psychostimulanzien sollten nicht zur Behandlung einer Depression eingesetzt werden (SE 8.24. B/1–).

Sterbephase

Die Sterbephase, also die letzten drei bis sieben Lebensstage, kann noch einmal große Herausforderungen für den Patienten und seine Angehörigen, aber auch für alle weiteren Beteiligten mit sich bringen. Diese betreffen neben körperlichen Symptomen natürlich auch psychische, soziale und spirituelle Aspekte. Den Beginn der Sterbephase im klinischen Alltag zu diagnostizieren, ist schwierig. Anzeichen können bei fortgeschrittener Erkrankung Veränderung von Atmung, Bewusstsein, Abnahme des Allgemeinzustands und ein veränderter Hautzustand sein. Allerdings können sich potenziell reversible Zustände ähnlich präsentieren. Ist die Kommunikation mit einem Patientin nicht mehr oder nur noch eingeschränkt möglich, soll besonders auf Mimik, Gestik, Atmung, Muskeltonus, Blickkontakt, Bewegungsmuster, Reaktionen und paraverbale Lautäußerungen geachtet werden (SE 10.9., EK).

Die höchste Symptomprävalenz haben in diesem letzten Lebensabschnitt Atemnot (56,7%), Schmerz (52,4%), Rasselatmung (51,4%) und Verwirrtheit (50,1%).

Tab. 4. Confusion Assessment Method (CAM) zu Diagnosestellung bei Delir

Akuter Beginn und fluktuierender Verlauf	= 1 *
Fremdenanamnestisch abklären: Gibt es Hinweise für eine akute Veränderung des geistigen Zustands des Patienten gegenüber seinem Normalverhalten? Gibt es Tagesschwankungen innerhalb der qualitativen oder quantitativen Bewusstseinsstörung?	
Störung der Aufmerksamkeit	= 1 *
Hat der Patient Mühe, sich zu konzentrieren? Ist er leicht ablenkbar?	
Denkstörungen	= 1
Hat der Patient Denkstörungen im Sinne von inkohärentem, paralogischem, sprunghaftem Denken?	
Quantitative Bewusstseinsstörung	= 1
Jeder Zustand außer „wach“ wie hyperalert, schläfrig, stuporös oder komatös	

Die mit einem * bezeichneten Punkte sind für die Diagnose obligatorisch; Beurteilung: Drei und mehr Punkte: wahrscheinlich Delirium. Sensitivität 94–100%, Spezifität 90–95%

Die Empfehlungen zur Behandlung von Atemnot und Schmerzen in der Sterbephase entsprechen den zuvor genannten.

Delir in der Sterbephase

Ein Delir kann häufig in der Sterbephase auftreten. Die Ursachen sind multifaktoriell. Die große Herausforderung ist es, ein Delir frühzeitig zu erkennen, um entsprechend reagieren zu können. Dieses ist gekennzeichnet durch einen raschen Beginn und einen fluktuierenden Verlauf. Zu beobachten sind Bewusstseinsstörungen, Störungen von Aufmerksamkeit und Denken sowie ein gestörter Tag-Nacht-Rhythmus. Ein Hilfsmittel zur Diagnosestellung ist die Confusion Assessment Method (CAM, Tab. 4).

Weder zur Prävention noch zur Behandlung eines Delirs in der Sterbephase liegen Daten vor, sodass sich die Behandlungsempfehlungen an Erfahrungen bei Patienten außerhalb der Sterbephase orientieren. Wichtig in der Behandlung sind in erster Linie nichtmedikamentöse Maßnahmen. Außerdem sollten nicht bei jedem Anzeichen von Unruhe Arzneimittel verabreicht werden. Zusätzlich ist die Symptomlast des Patienten durch ein mögliches Delir kritisch zu prüfen. Zu den nichtmedikamentösen Behandlungsoptionen zählen eine reizarme Umgebung, Sturzprophylaxe sowie eine ruhige Kommunikation und Kontinuität in der Betreuung. Wird die Notwendigkeit einer medikamentösen Behandlung gesehen, sollte Haloperidol eingesetzt werden (SE 10.15., B/1–). Als Dosierung werden 0,5 bis 2 mg alle 2 bis 12 Stunden empfohlen. Bei unzureichender Wirksamkeit, zum Beispiel aufgrund ausgeprägter hyperaktiver Symptomatik, kann auch eine Kombination aus einem niedrigpotenten Antipsychotikum wie Levomepromazin und einem Benzodiazepin wie Midazolam oder Lorazepam erfolgen. Eine Monotherapie mit Benzodiazepinen ist bei einem Delir nicht indiziert. Neuere Antipsychotika wie Olanzapin oder Aripiprazol könnten möglicherweise eine ähnliche Wirksamkeit wie Haloperidol haben.

Rasselatmung

Bei 23 bis 92% der Patienten kommt es in der Sterbephase, vor allem in den letzten 17 bis 57 Stunden vor dem Tod, zum Auftreten von Rasselatmung [14]. Die Ursache ist mutmaßlich die Ansammlung von Sekreten in den Atemwegen, die aufgrund abnehmender Schluckreaktion und eines mangelnden Hustenreflexes nicht mehr entfernt wird. Eine parenterale Flüssigkeitssubstitution sollte in der Sterbephase beendet werden, da diese die Symptomatik durch eine vermehrte Sekretproduktion verstärken kann.

Belastet sind durch dieses Symptom aufgrund der Geräuschentwicklung vor allem die Angehörigen. Diese sollten daher auch ausreichend über das Symptom informiert werden, insbesondere darüber, dass Rasselatmung nicht zwangsläufig mit Atemnot einhergeht. Von der Behandlung durch Absaugen ist Abstand zu nehmen, da es sich hierbei zum einen um eine belastende Prozedur für den Patienten handelt; zum anderen zeigt die Erfahrung auch, dass bereits kurze Zeit später das Rasseln erneut auftritt. Lagerungsmaßnahmen, die zur Sekretmobilisation und zum -ablauf geeignet sind, können angewendet werden (SE 10.18., 0/4). Ein Überstrecken des Kopfes sollte allerdings vermieden werden.

Ein medikamentöser Therapieversuch kann in manchen Fällen erwogen werden. Die medikamentöse Behandlungsstrategie besteht aus dem Einsatz von Anticholinergika, wie Butylscopolamin 20 mg s. c., oder Glycopyrrolat 0,2 mg s. c. Diese sollten möglichst frühzeitig eingesetzt werden, da sie nur die Bildung neuen Sekretes reduzieren können, jedoch keinen Einfluss auf bereits vorhandenes Sekret haben. Die stützende Datenbasis für die Anticholinergika ist insgesamt dünn, die klinischen Erfahrungen sind heterogen. Entsprechend lautet die Empfehlung der Leitlinie auch, dass bei Sterbenden mit belastender Rasselatmung Anticholinergika zur Reduktion der Rasselatmung eingesetzt werden können (SE 10.19., 0/1–).

In diesem Artikel nicht explizit aufgeführte Empfehlungen zum Umgang mit Xerostomie, Flüssigkeit und Ernährung sowie Angst und Unruhe in der Sterbephase können der Leitlinie entnommen werden.

Fazit

Die S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ stellt eine hilfreiche Informationsquelle für die palliativmedizinische Versorgung dar. Sie kann einen wichtigen Beitrag zur evidenzbasierten Entscheidungsfindung im klinischen Alltag liefern.

Interessenkonflikterklärung

AP gibt an, dass keine Interessenkonflikte vorliegen
 CB hat Honorare für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel erhalten von: Bayer Healthcare, Deutsches Ärzteblatt. CB hat Forschungsbeihilfe erhalten von: BMBF, Deutsche Krebshilfe, Stiftungen
 CR hat Forschungsbeihilfe erhalten von: Deutsche Krebshilfe, Apothekerstiftung Nordrhein, Robert-Bosch-Stiftung, Lesmüller-Stiftung, Deutsche Palliativstiftung, Werner-Jackstädt-Stiftung
 MF ist Angestellter der Deutschen Krebsgesellschaft e. V.
 RV hat Honorare für die Beratung oder Teilnahme an einem Expertenbeirat erhalten von: Mundipharma, Pfizer, Konzept Pharma (scientific advisory function), Teva, Chugai. RV hat Honorare für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel erhalten von: Mundipharma, Hexal, Roche, Sysmex, Pfizer, Teva, AOK Rheinland/Hamburg, Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, Prostrakan. RV hat Forschungsbeihilfe erhalten von BMFSFJ, Deutsche Krebshilfe, Teva, Robert-Bosch-Stiftung, DMSG/Hertie-Stiftung, Pfizer GmbH, Sander Stiftung, BMBF, Otsuka Pharma GmbH
 SS hat Forschungsbeihilfe erhalten von: Teva GmbH, Otsuka GmbH

S3 Guideline "Palliative Care for Patients with Incurable Cancer"

Maintaining the best quality of life up to the end is a central objective of palliative care in cancer patients. Pharmacotherapy plays a significant role in symptom management. The S3 Guideline "Palliative Care for Patients with Incurable Cancer", which is part of the German Guideline Program in Oncology, was developed by a representative expert panel employing a consensus process. It contains evidence based recommendations on different topics in palliative care. This article presents the guidelines recommendations on drug therapy.

Key words: Palliative care, guideline, pharmacotherapy

Literatur

- Ahmedzai SH, Nauck F, Bar-Sela G, Bosse B, et al. A randomized, double-blind, active-controlled, double-dummy, parallel-group study to determine the safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate/severe, chronic cancer pain. *Palliative Medicine* 2012;26:50–60.
- Altfelder N. Characteristics of patients with breathlessness – a German national survey on palliative care in-patient units. *Palliative Medicine* 2010;24:37 (abstract).

3. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncology* 2012;13:e58–68.
4. Cranston JM, Crockett A, Currow D. Oxygen therapy for dyspnoea in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008:CD004769.
5. Currow DC, McDonald C, Oaten S, Kenny B, et al. Once-daily opioids for chronic dyspnea: a dose increment and pharmacovigilance study. *J Pain Symptom Manage* 2011;42:388–99.
6. Johnson MJ, Abernethy AP, Currow DC. Gaps in the evidence base of opioids for refractory breathlessness. A future work plan? *J Pain Symptom Manage* 2012;43:614–24.
7. King S, Forbes K, Hanks GW, Ferro CJ, Chambers EJ. A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: a European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project. *Palliat Med* 2011;25:525–52.
8. Shaheen PE, Walsh D, Lasheen W, Davis MP, Lagman RL. Opioid equianalgesic tables: are they all equally dangerous? *J Pain Symptom Manage* 2009;38:409–17.
9. Statistisches Bundesamt. Todesursachen nach Krankheitsarten 2014. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html> (Zugriff am 31.01.2016).
10. Twycross R, Wilcock A. (eds). *Palliative Care Formulary* 4ed. 2011, Nottingham: palliativedrugs.com.
11. Uronis HE, Currow DC, McCrory DC, Samsa GP, Abernethy AP. Oxygen for relief of dyspnoea in mildly- or non-hypoxaemic patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2008;98:294–9.
12. von Leupoldt A, Sommer T, Kegat S, Eippert F, et al. Down-regulation of insular cortex responses to dyspnea and pain in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:232–8.
13. von Leupoldt A, Sommer T, Kegat S, Baumann HJ, et al. Dyspnea and pain share emotion-related brain network. *Neuroimage* 2009;48:200–6.
14. Wee B, Hillier R. Interventions for noisy breathing in patients near to death. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008:CD005177.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Arzneimitteltherapie – Vorschau

In den nächsten Heften informieren wir Sie unter anderem über:

Aktinische Keratosen – neue Leitlinienempfehlungen und Stellenwert der Feldtherapie

CML in chronischer Phase – Ponatinib in der Drittlinie besonders wirksam

Palliativversorgung von Tumorpatienten

Fragen zum Thema

1. Welche Aussage ist richtig? Atemnot

- A sollte mittels Blutgasanalyse beurteilt werden
- B kommt bei Tumorpatienten in etwa einem Drittel der Fälle vor
- C sollte primär medikamentös behandelt werden
- D soll auf ihre Ursache hin untersucht werden

2. Opioide bei Atemnot. Was ist richtig?

- A Opioide verursachen bei einer korrekt durchgeführten Therapie häufig Atemnot
- B Applikation kann oral oder parenteral erfolgen
- C Applikation kann inhalativ erfolgen
- D Morphin zeigt deutliche Vorteile gegenüber anderen Opioiden

3. Therapie bei Atemnot. Was ist falsch?

- A Benzodiazepine können in Kombination mit Opioiden eingesetzt werden
- B Glucocorticoide können bei tumorbedingter Atemwegsobstruktion in Betracht gezogen werden
- C Glucocorticoide sollten bei Tumorpatienten primär zur Atemnot-Linderung eingesetzt werden
- D Studiendaten zum Einsatz von Benzodiazepinen bei Atemnot fehlen weitestgehend

4. Der Einsatz welcher Substanz wird bei Atemnot nicht empfohlen?

- A Lorazepam
- B Midazolam
- C Buspiron
- D Oxycodon

5. Was ist falsch? Die Schmerztherapie richtet sich nach

- A der klinischen Untersuchung
- B der subjektiven Einschätzung der Schmerzstärke, idealerweise durch den Patienten
- C der Tumorentität und dem Stadium der Erkrankung
- D der Anamnese

6. Welche Aussage zur Schmerztherapie ist falsch?

- A Unter Metamizol sollten Blutbildkontrollen (z.B. alle 3 Monate) erfolgen
- B NSAR sollten bei Patienten mit Leberinsuffizienz nur eingeschränkt zur Anwendung kommen
- C Eine Therapie kann mit Tramadol begonnen werden
- D Eine Therapie kann mit Morphin in hoher Dosierung begonnen werden

7. Schmerztherapie mit Opioiden. Was ist richtig?

- A Übelkeit und Erbrechen aufgrund einer Opioid-Therapie sollten mit Haloperidol oder Metoclopramid behandelt werden

- B Kommt weder eine orale noch eine transdermale Opioid-Applikation infrage, soll die Therapie rektal erfolgen
- C Es sollten ausschließlich retadierte Anwendungsformen genutzt werden
- D Bei unzureichender Schmerzlinderung durch ein Stufe-II-Opioid soll auf ein anderes Stufe-II-Opiod rotiert werden

8. Obstipation bei Palliativpatienten. Was ist falsch?

- A Eine Opioid-induzierte Obstipation bessert sich in der Regel nicht mit fortschreitender Behandlungsdauer
- B Bei Patienten mit einer nicht heilbaren Tumorerkrankung ist die durchschnittliche normale Stuhlfrequenz erhöht
- C Unter Opioid-Therapie soll bereits eine Obstipationsprophylaxe erfolgen
- D Osmotisch wirksame und/oder stimulierende Laxanzien (wie Lactulose) sollen unabhängig von der Ursache eingesetzt werden

9. Behandlung von Depressionen. Was ist richtig?

- A Bei depressiven Symptomen sollte grundsätzlich eine Kombination aus Arzneimitteln und Psychotherapie erfolgen
- B Antidepressiva sollten nur bei Patienten mit längerer Lebenserwartung angesetzt werden
- C Mit Übergang in die Sterbephase sollten Antidepressiva abgesetzt werden
- D Psychostimulanzien sollten bei Palliativpatienten eingesetzt werden

10. Rasselatmung in der Sterbephase. Was stimmt?

- A Lagerungsmaßnahmen können angewendet werden
- B Anticholinergika sollen nicht eingesetzt werden
- C Sekret soll abgesaugt werden, um Atemnot zu verhindern
- D Parentale Flüssigkeitssubstitution erleichtert das Abhusten von zähflüssigem Schleim und sollte fortgesetzt werden

Abonnenten können die Antworten auf dem Antwortbogen auf der nächsten Seite eintragen und uns per Post zusenden. Wenn Sie einen frankierten und adressierten Rückumschlag beifügen, erhalten Sie das Zertifikat per Post zugesandt. Online ist eine Teilnahme über unsere Internet-Seite www.arzneimitteltherapie.de > Zertifizierte Fortbildung möglich. Hier erhalten Sie Ihr Zertifikat per E-Mail.

Lösungen aus Heft 3/2016

1C, 2B, 3D, 4C, 5B, 6C, 7B, 8B, 9A, 10D



Lernen + Punkten mit der AMT

Palliativversorgung von Tumorkranken

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Bundesapothekerkammer (BAK 2015/355; 1.1.2016–15.1.2017) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Er-

teilung eines Fortbildungszertifikats anerkannt). Pro erfolgreich absolvierter „Lektion“ kann **1 Punkt** in der **Kategorie D** bzw. **Kategorie 7. Bearbeitung von Lektionen mit Lernerfolgskontrolle** erworben werden. Zum Fortbildungsthema des vorliegenden Hefts sind zehn Fragen zu beantworten. Eine erfolgreiche Bearbeitung wird Ihnen bescheinigt, wenn Sie mindestens sieben Fragen richtig beantwortet haben.

Bitte in Druckschrift ausfüllen

Name, Vorname	Abonnenummer*
Straße	
PLZ/Ort	
Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben.	Datum, Unterschrift

*Die in der Regel siebenstellige Abonnenummer finden Sie auf dem Adressaufkleber direkt vor der zweiten Raute (#) oder auf Ihrer Rechnung.
Unleserlich oder nicht eindeutig ausgefüllte Fragebögen können leider nicht bearbeitet werden.

Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet
= 1 Fortbildungspunkt
(Zeitraum:
1. Mai 2016 bis
15. Juni 2016)



AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum	Unterschrift
-------	--------------

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum **15. Juni 2016** (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61
70009 Stuttgart

Antwortfeld (nur eine Antwort pro Frage)				
	A	B	C	D
1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Klinische Studie

Reizdarmsyndrom

Eluxadolin zeigt gute Ergebnisse unter praxisrelevanten Studienbedingungen

Das Reizdarmsyndrom hat auf der ganzen Welt eine hohe Prävalenz. Viele Patienten wünschen sich eine intermittierende oder dauerhafte Behandlung. In der Behandlung des Reizdarmsyndroms haben sich in den letzten Jahren einige neue Therapieoptionen etabliert, aber nicht alle dieser Optionen sind in Deutschland erhältlich. Der My/Kappa-Opioid-Rezeptoragonist und Delta-Opioid-Rezeptorantagonist Eluxadolin ist eine dieser Optionen. Eluxadolin wurde im Mai 2015 auf dem amerikanischen Markt zur Behandlung des Diarrhö-betonten Reizdarmsyndroms zugelassen. Die Beantragung zur Zulassung in Europa wird für 2016 erwartet. Im New England Journal of Medicine berichten A. Lembo et al. über zwei klinische Phase-III-Studien, in denen Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie bei Patientinnen und Patienten mit einem Diarrhö-betonten Reizdarmsyndrom untersucht wurden.



Mit einem Kommentar von Prof. Dr. Martin Storr, Starnberg

Das Reizdarmsyndrom ist fraglos eine Volkskrankheit, von der in etwa 10 bis 20% der Bevölkerung betroffen sind, je nachdem in welchem Land die Daten erhoben wurden. Zahlreiche Patienten haben einen ausgeprägten Behandlungswunsch und möchten eine intermittierende Bedarfsmedikation oder eine dauerhafte Therapie. In der modernen Therapie des Reizdarmsyndroms hat sich eine symptomorientierende Herangehensweise etabliert, die sich an den geschilderten Leitsymptomen orientiert. Die Behandlungsleitlinie zum Reizdarmsyndrom der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten von 2011 schlägt die Erfassung eines der Leitsymptome Obstipation, Diarrhö, abdominelle Schmerzen oder Blähungen vor und gibt dann zielgerichtete Therapieempfehlungen sowie zusätzliche Empfehlungen zu Maßnahmen, die bei den entsprechenden Symptomen eher ungeeignet oder sogar schädlich sind [1]. Arzneimittel, die in klinischen Studien mehr als ein Leitsymptom adressieren, sind in Deutschland im Moment nur durch Import erhältlich. Bei Eluxadolin handelt es sich um ein Arzneimittel mit einem neuartigen

Wirkansatz, das an den Opioid-Rezeptoren angreift. Opioid-Rezeptoren sind ein wichtiger Wirkort im Nervensystem und in den letzten Jahrzehnten wurden verschiedenste Opioid-Rezeptoren charakterisiert. Die Vielzahl der Opioid-Rezeptoren (my, delta, kappa, epsilon, ORL) und die Menge an inzwischen identifizierten Subtypen (z.B. My1-my10-Rezeptor) lassen das Feld der Opioid-Rezeptoren inzwischen als unüberschaubar erscheinen, aber gerade in dieser Vielzahl liegt eine Chance. Detaillierte Grundlagenuntersuchungen haben über Jahre auf das große Potenzial der gastrointestinalen Behandlungsmöglichkeiten durch gezielten Angriff an Opioid-Rezeptoren hingewiesen. In Eluxadolin vereinen sich die Wirkungsmechanismen des My- und Kappa-Opioid-Rezeptoragonismus mit den Wirkungsmechanismen des Delta-Opioid-Rezeptorantagonismus, was in Summe zu einer Verlangsamung des gastrointestinalen Transits führt und eine Reduktion der gastrointestinalen Sekretion sowie eine Reduktion von gastrointestinalen Schmerzen bewirkt. Die hier referierte Originalpublikation zu zwei klinischen Phase-III-Studien hatte zum Ziel, die Wirksamkeit und

die Sicherheit von Eluxadolin bei Patienten mit einem Diarrhö-betonten Reizdarmsyndrom zu untersuchen.

Studiendesign

Eluxadolin wurde bei Patienten mit einem Diarrhö-betonten Reizdarmsyndrom zunächst in Phase-II-Studien in den zweimal täglichen Dosierungen 100 mg und 200 mg getestet. Da die Gabe von 200 mg keine höhere Wirksamkeit, aber eine erhöhte Anzahl von Nebenwirkungen aufweist, wurde für das Phase-III-Programm die Dosierung von 75 mg und 100 mg zweimal täglich gewählt.

Die beiden multizentrischen, randomisierten, doppelt-blinden Phase-III-Studien schlossen 2427 Patienten ein, die jeweils im Verhältnis 1:1:1 in die beiden Verum- oder die Placebo-Gruppe randomisiert wurden. Der Behandlungszeitraum war bei einer der ansonsten identischen Phase-III-Studien 52 Wochen (1282 Patienten) und in der anderen Phase-III-Studie 26 Wochen (1146 Patienten). Die Studienzentren befanden sich in den USA, Kanada und Großbritannien.

Das Krankheitsbild wurde mit den Rom-III-Kriterien gesichert und Patienten von 18 bis 80 Jahren wurden randomisiert, sofern sie in der Woche vor der Randomisierung einen Bauchschmerzscore ≥ 3 (Skala: 0–10), eine Stuhlkonsistenz von $\geq 5,5$ (Bristol-Stuhl-Skala: 1–7) und einen globalen RDS-Symptom-Score von ≥ 2 (Skala: 0–4) aufwiesen. Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung, einer Schilddrüsenfunktionsstörung, einer Zöliakie, einem Alkoholabusus, mit biliären oder pankreatischen Erkrankungen oder einem aktuellen Gebrauch von Anti-Diarrhoika, Spasmolytika oder Narkotika wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Während der gesamten Studiendauer wurden die Symptome Bauchschmerzen, Blähungen, Stuhlkonsistenz, Anzahl der Stuhlgänge, Stuhlrand und der globale RDS-Symptom-Score täglich erfasst. Die von den Patienten berichtete verbesserte Symptomatik wurde wöchentlich er-

fasst. Als Rescue-Medikation war Loperamid 2 mg (max. 8 mg in 24 Stunden) während der gesamten Studiendauer zulässig.

Als primärer Studienendpunkt wurde ein kombinierter Endpunkt bestehend aus einer Verbesserung der *Bauchschmerzen* und einer zeitgleichen Verbesserung der *Stuhltextur* an mindestens 50% der Studientage gewählt.

Ergebnisse

Der kombinierte primäre Endpunkt wurde in den ersten 12 Wochen der 52-wöchigen Studie von 23,9% der Patienten mit 75 mg Eluxadolin, 25,1% der Patienten mit 100 mg Eluxadolin und in 17,1% der Patienten unter Placebo erreicht (Tab. 1).

In den ersten 12 Wochen der 26-wöchigen Studie wurde der kombinierte primäre Endpunkt von 28,9% der Patienten mit 75 mg Eluxadolin, 29,6% der Patienten mit 100 mg Eluxadolin und in 16,2% der Patienten unter Placebo erreicht.

Die Erfassung des primären Endpunkts über 26 Wochen erbrachte in beiden Studien im Wesentlichen ähnliche Werte wie nach Auswertung des 12-wöchigen Zeitraums.

In der 52-wöchigen Studie wurden während der weiteren Studienwochen im Wesentlichen die langfristigen Nebenwirkungen ausgewertet. Die weiteren Auswertungen zeigen, dass die berichteten positiven Wirkungen schon in der ersten Behandlungswoche erreicht werden und über den gesamten Untersuchungszeitraum nachweisbar bleiben. Die Auswertung der sekundären Endpunkte berichtet zusätzlich von signifikanten Vorteilen durch eine Behandlung mit Eluxadolin auf Stuhlgangsfrequenz, Stuhlkonsistenz, StuhlDrang und Bauchschmerzen; Inkontinenzepisoden hingegen wurden nicht signifikant verbessert.

Die Analyse der unerwünschten Ereignisse erbrachte gegenüber Placebo ein

gehäuftes Auftreten von Obstipation (bis zu 8,6% vs. 2,5%), Übelkeit (bis zu 8,1% vs. 5,1%) und Bauchschmerzen (bis zu 7,2% vs. 4,1%). Weitere berichtete Nebenwirkungen traten nicht signifikant unterschiedlich auf. In der gesamten Studienpopulation wurden fünf Pankreatitiden erfasst (zwei in der 75-mg-Gruppe und drei in der 100-mg-Gruppe). Erwähnenswert ist auch das Auftreten einer ischämischen Kolitis bei einer Patientin, die mit Eluxadolin 100 mg behandelt wurde.

Kommentar

Es ist erfreulich, dass für das Reizdarmsyndrom die Forschungsaktivität der Grundlagenforscher zunehmend in neue Wirkstoffe und Arzneimittel mündet. Mit Eluxadolin erweckt eine Substanz einer neuen Arzneimittelgruppe unser Interesse und die Daten aus den klinischen Studien erscheinen vielversprechend. Ein Multi-Target-Ansatz, wie er durch Eluxadolin verwirklicht wurde, erscheint dem Krankheitsbild des Reizdarmsyndroms angemessen, da die Patienten meistens über mehr als ein Symptom berichten und eine symptomatische Therapie idealerweise darauf eingehen sollte. Dieser Multi-Target-Ansatz wird bei Eluxadolin nicht nur im Wirkungsmechanismus aufgegriffen, sondern setzt sich auch in der Auswahl des primären Endpunkts fort: Er setzt sich aus zwei gelinderten Symptomen zusammen. Die Auswahl eines kombinierten Endpunkts kommt dem zukünftigen Einsatz des Arzneimittels entgegen und bildet die Behandlungsrealität besser ab als nicht kombinierte Endpunkte. Auch die Strenge des gewählten Endpunkts (er ist nur erreicht, wenn die Wirkungen an mehr als 50% der Behandlungstage erreicht werden) spricht für den Realitätssinn, der schon bei der Planung der Studie den klinischen Alltag und die hohe Erwartungshaltung berücksichtigt. Vor dem

Hintergrund der beachtenswerten Strenge des Studiendesigns ist die auf den ersten Blick niedrige Differenz zwischen Verum- und Placebo-Effekt zu werten. Ein Vergleich mit früheren klinischen Studien bei Patienten mit einem Reizdarmsyndrom, in denen diese Kriterien nicht so streng gewählt wurden, sollte allenfalls mit Vorsicht gezogen werden. Der klinische Alltag – zunächst in Nordamerika und bei einer zukünftigen Zulassung möglicherweise auch bei uns in Europa – wird zeigen, ob die berichteten positiven Effekte dann auch außerhalb von klinischen Studien erkennbar werden. In den USA ist Eluxadolin aktuell nur innerhalb eines kontrollierten Programms verschreibbar. Das erscheint für die Anfangszeit sinnvoll, denn trotz der großen Anzahl der in die Phase-II- und -III-Studien eingeschlossenen Patienten sind seltene Nebenwirkungen denkbar, und bei einem Präparat aus der Gruppe der Opioide ist Vorsicht ein guter Ratgeber. Auch die in den Studien dokumentierten Pankreatitiden und die ischämische Kolitis erfordern eine erhöhte Aufmerksamkeit, um Risiken rechtzeitig zu erfassen und gegebenenfalls mit entsprechenden Kontraindikationen zu reagieren.

Fazit

In der Indikation Reizdarmsyndrom besteht eine zunehmende Forschungsaktivität. Noch ist Eluxadolin in Deutschland allerdings nicht zur Behandlung von Reizdarmbeschwerden zugelassen.

Quelle

Lembo AJ, et al. Eluxadoline for irritable bowel syndrome with diarrhea. *N Engl J Med* 2016;347:242–53.

Literatur

1. Layer P, A et al. [Irritable bowel syndrome: German consensus guidelines on definition, pathophysiology and management]. *Z Gastroenterol* 2011;49:237–93.
2. Pimentel M, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med* 2011;364:22–32.
3. Pimentel M. Review of rifaximin as treatment for SIBO and IBS. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18:349–58.
4. Schoenfeld P, et al. Safety and tolerability of rifaximin for the treatment of irritable bowel syndrome without constipation: a pooled analysis of randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1161–8.

Prof. Dr. Martin Storr, Starnberg

Tab. 1. Auswertung des primären Endpunkts [nach Lembo et al.]

	IBS 3001 (n=1282)			IBS 3002 (n=1146)		
	52 Wochen			26 Wochen		
	Placebo	75 mg	100 mg	Placebo	75 mg	100 mg
	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
Primärer Endpunkt in den ersten 12 Wochen	17,1	23,9	25,1	16,2	28,9	29,6
Primärer Endpunkt in den ersten 26 Wochen	19,0	23,4	29,3	20,2	30,4	32,7

Aus Forschung und Entwicklung

Multiples Myelom

Monoklonale Antikörper als neues Therapieprinzip

Im Jahr 2015 wurde – vor allem von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) – eine Reihe neuer Arzneimittel für die Behandlung des multiplen Myeloms zugelassen. Erstmals stehen nun auch zwei monoklonale Antikörper zur Verfügung, nämlich Daratumumab und Elotuzumab. Die neuen Entwicklungen für die Therapie des multiplen Myeloms wurden bei einem Satelliten-Symposium der Janssen-Cilag GmbH beim Deutschen Krebskongress im Februar 2016 in Berlin diskutiert.

Ziel der Therapie des multiplen Myeloms ist es, die Erkrankung in eine chronische Form mit anhaltender kompletter Remission zu überführen und letztendlich eine Heilung zu erreichen. Grundlage der Therapie sind Zytostatika, Glucocorticoide, Proteasomhemmer wie Bortezomib (Velcade®), immunmodulierende Substanzen wie Lenalidomid (Revlimid®) oder Pomalidomid (Imnovid®) und künftig möglicherweise Histondeacetylase-Hemmer wie Panobinostat (Farydak®) sowie monoklonale Antikörper wie Daratumumab (Darzalex®) oder Elotuzumab (Empliciti®).

Antikörper in der Myelomtherapie sind unter anderem deshalb wünschenswert, weil immer mehr Patienten ohne Unterbrechung bis zur Progression der Erkrankung behandelt werden und damit ein hoher Bedarf für wenig toxische und nicht kreuzresistente Wirkstoffe besteht. Auf der Suche nach dem „Rituximab fürs Myelom“ ergaben sich als myelomspezifische Targets SLAMF7, CD38 und CD138. Mit Elotuzumab steht nun ein an SLAMF7 und mit Daratumumab ein an CD38 angreifender Antikörper zur Verfügung.

SLAMF7-Antikörper Elotuzumab

Elotuzumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der gegen Signaling Lymphocytic Activation Molecule F7 (SLAMF7) gerichtet ist. SLAMF7 wird auf Myelom- und auf natürlichen Killer(NK)-Zellen stark exprimiert, ist jedoch nicht im normalen Gewebe zu

finden. Elotuzumab wirkt über einen dualen Mechanismus: Durch Bindung an SLAMF7 aktiviert es direkt NK-Zellen, nicht jedoch Myelom-Zellen. NK-Zellen aktiviert Elotuzumab zudem über CD16, hierdurch können NK-Zellen Myelomzellen selektiv über Antikörper-abhängige zytotoxische Effekte abtöten.

Als Monotherapie gegeben ist die Aktivität von Elotuzumab gering. In der offenen, randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie ELOQUENT-2 war Elotuzumab zusammen mit Lenalidomid (Len) und Dexamethason (Dex) (n=321) mit der Zweierkombination Len/Dex (n=325) bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Myelom verglichen worden. In der 2-Jahres-Auswertung hatte Elotuzumab das Ansprechen und das progressionsfreie Überleben signifikant verbessert [2], beim ASH-Kongress im Dezember 2015 wurden die 3-Jahres-Daten vorgestellt [1]: Der Vorteil beim progressionsfreien Überleben bestand auch noch nach drei Jahren (Hazard-Ratio [HR] 0,73; p=0,0014). Beim Gesamtüberleben zeigte sich ein Trend zu einer Verbesserung durch Elotuzumab (HR 0,77), der p-Wert hatte aber mit 0,0257 die vorbestimmte Signifikanzschwelle noch nicht überschritten. Die zusätzliche Gabe von Elotuzumab zur Zweierkombination führte nur zu wenigen weiteren unerwünschten Wirkungen.

Daratumumab – Angriff an CD38

Der Anti-CD38-Antikörper Daratumumab ist auch in Monotherapie bei

multiplem Myelom wirksam. In zwei Phase-II-Studien (GEN501 und SIRIUS) hatte er sich bei stark vorbehandelten Patienten als aktiv und gut verträglich erwiesen. Eine kombinierte Analyse der Ergebnisse mit den Daten von 148 Patienten aus diesen beiden Studien ergab eine Gesamtansprechrate von 31%. Die Einjahres-Überlebensrate lag bei 69%, die Responder überlebten im Median 19,9 Monate [4].

In der Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason induzierte Daratumumab ebenfalls ein rasches, tiefes und anhaltendes Ansprechen. Ein beim ASH 2015 präsentiertes Update der Phase-II-Studie GEN503 zeigte mit der Kombination nach einer medianen Beobachtungszeit von 15,6 Monaten eine Gesamtansprechrate von 81% [3]. Nach 18 Monaten überlebten progressionsfrei 72% und insgesamt 90% der Patienten.

Derzeit werden Wirksamkeit und Verträglichkeit von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason in den beiden Phase-III-Studien POLLUX bei rezidivierten/refraktären Patienten und MAIA bei neu diagnostizierten Patienten untersucht.

Quellen

Prof. Dr. Igor Blau, Berlin, Priv.-Doz. Dr. Markus Munder, Mainz, Satellitensymposium „Myelomtherapie – Bewährtes bleibt, Neues kommt“, veranstaltet von Janssen-Cilag GmbH beim 32. Deutschen Krebskongress, Berlin, 25. Februar 2016.

Literatur

1. Dimopoulos MA, et al. Eloquent-2 update: a phase 3, randomized, open-label study of elotuzumab in combination with lenalidomide/dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma – 3-year safety and efficacy follow-up ASH-Kongress 2015, Abstract #28.
2. Lonial S, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;373:621–31.
3. Plesner T, et al. Daratumumab in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: updated results of a phase 1/2 study. ASH-Kongress 2015; Abstract #507.
4. Usmani S, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. ASH-Kongress 2015, Abstract #29.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Hämophilie A

Längere Halbwertszeit, weniger Injektionen

Seit Ende 2015 ist ein rekombinantes Faktor-VIII-Präparat zur Behandlung der Hämophilie A zugelassen, das über eine Fc-Domäne für Immunglobulin G1 verfügt (rFVIII-Fc, Efmoroctocog alfa). Die Fc-Fusionstechnologie ist eine bereits etablierte Methode, um die Halbwertszeit pharmakologischer Proteine zu verlängern. Außerdem gibt es Hinweise, dass sich durch den Fc-Anteil die Bildung von Hemmkörpern reduzieren lässt. Durch die längere Halbwertszeit kann eine verringerte Injektionsfrequenz ermöglicht werden, was für die Patienten sehr bedeutsam sein kann. Diese Zielpunkte konnten in den Zulassungsstudien für Kinder und für Erwachsene erreicht werden, wie auf einem von der Firma Swedish Orphan Biovitrum (SOBI) im Rahmen der 60. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) veranstalteten Satellitensymposium erläutert wurde.

Bei der Behandlung der Hämophilie A steht in erster Linie die Vermeidung von Blutungen im Vordergrund. Vor allem Gelenk-Arthropathien sollte vorgebeugt werden. Diese sind das kumulierte Gedächtnis der Qualität der Hämophilie-Behandlung. Die Gelenk-Arthropathie ist mit einer – relativ – schlecht kontrollierten Erkrankung assoziiert. Die Einblutungen in den Gelenkspalt werden nicht bemerkt. Durch eine verbesserte Therapie, auch bereits in der Vergangenheit, läuft die Gelenkdegeneration heutzutage meist über viele Dekaden ab.

Die annualisierte Blutungsrate (annualised bleeding rate, ABR) ist letztlich das probateste Mittel, eine Behandlung in der klinischen Praxis unmittelbar zu kontrollieren, weil andere Messverfahren aufwendiger oder unpraktikabel sein können, wie etwa MRT-Bildgebungen. Somit sind für den behandelnden Arzt, der einen Hämophilie-Patienten oft nur für eine bestimmte Zeit betreut, Gelenkveränderungen nur sehr schwer detektierbar – zumal sich diese trotz prophylaktischer Behandlung, wie sich in einer Langzeitstudie zeigt, erst über einen längeren Zeitraum offenbaren: Frühestens nach zehn Jahren, oft aber erst nach 20 bis 30 Jahren, manifestieren sich bei einem optimierten prophylaktischen Behandlungsregime pathologische Gelenkveränderungen [5].

Prophylaxe ist Gabe bei Bedarf mehrfach überlegen

Es gibt vier prospektive, randomisierte Studien, von denen drei seitens des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) herangezogen wurden, um eine prophylaktische Behandlungsstrategie – im Vergleich zu einer Bedarfsbehandlung – als Goldstandard zu beurteilen. Die *JOS-Studie* (Joint Outcome Study) an Kindern fand für eine regelmäßige, dreimal wöchentliche Gabe bezüglich der Entwicklung einer Gelenk-Arthropathie gegenüber einer Injektion bei Bedarf (im Falle einer Blutung) eine relative Risiko-Reduktion um 83% [4], gemessen mit MRT, bei einer medianen Beobachtungszeit von vier Jahren.

Etwas neuer ist die *ESPRIT-Studie*, ebenfalls an Kindern durchgeführt. Auch hier wurde die Bedarfsgabe mit einer prophylaktischen Medikation (25 I. E./kg, 3-mal/Woche) verglichen. Neben einem signifikant besseren Outcome bei Gelenk-Arthropathien ($p < 0,05$) war die regelmäßige Medikation auch bei der Anzahl der jährlichen Gelenkblutungen signifikant überlegen ($p < 0,02$). Die meisten Patienten hatten in der Prophylaxe-Gruppe keine oder meist nur eine oder zwei Gelenkblutungen, gegenüber meist mehr als vier Gelenkblutungen/Jahr in der Bedarfsgruppe [2].

Ebenso zeigten die Studien an Jugendlichen und Erwachsenen einen signifikanten Vorteil in den Blutungsraten für die prophylaktische Gabe, der sich bis hin zu einer besseren krankheitsbezogenen Lebensqualität erstreckt, wie in der *POTTER-Studie* belegt wurde [7].

Fc-Domäne verhindert möglicherweise Bildung inhibitorischer Antikörper

Eine der schwerwiegendsten Komplikationen bei der Behandlung der Hämophilie ist die Entwicklung von Faktor-VIII-spezifischen hemmenden Antikörpern gegen die therapeutische Substanz. Dies soll bei dem neuen Präparat Efmoroctocog alfa (Elocta®) vermieden werden: Es gibt Hinweise, dass die Inzidenz von Hemmkörpern durch die Fusion an Fc verringert werden kann [1]. Die Fc-Fusionstechnologie wird bereits seit 1998 erfolgreich bei anderen Substanzen verwendet, beispielsweise bei Etanercept. Der Fc-Anteil wird hinsichtlich seiner potenziellen Wirkung auf die Immunogenität in verschiedenen Kausalitäten diskutiert. Ein möglicher Effekt könnte die Beeinflussung der regulatorischen T-Zellen sein, die inhibitorisch auf die Aktivierung des Immunsystems wirken. Tatsächlich wurde in den Zulassungsstudien keinerlei Entwicklung von Hemmkörpern gegen Efmoroctocog alfa gefunden.

Die Fc-Fusion ist zudem für die Verlängerung der Halbwertszeit (HWZ) verantwortlich. Dadurch lässt sich möglicherweise die Anzahl der wöchentlichen Injektionen reduzieren. Dies kann für Patienten einen gravierenden Vorteil hinsichtlich der Lebensqualität zur Folge haben. Relevant für die Zulassung waren die Studien *Kids-A-LONG* für Kinder und *A-LONG* für Erwachsene.

Altersabhängigkeit der Pharmakokinetik

Die *Kids-A-LONG-Studie* wurde multizentrisch an 71 vorbehandelten Kindern im Alter bis zu 12 Jahren mit schwerer Hämophilie über 28 Wochen durchgeführt; sie hatten zuvor ein gängiges Faktor-VIII-Präparat erhalten. Die Probanden erhielten initial zweimal pro

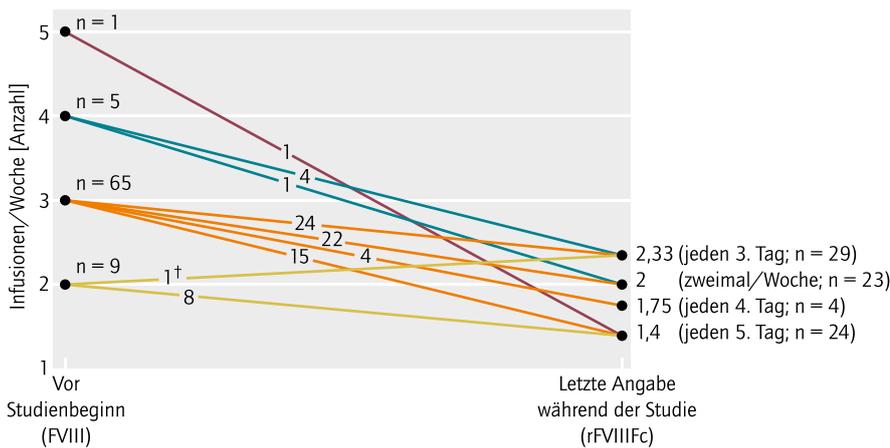


Abb. 1. Änderung der wöchentlichen Injektionsintervalle unter Efmoroctocog alfa in der A-Long-Studie [mod. nach 6]; † Der Patient erhielt vor der Studie 12 I. E./kg FVIII zweimal/Woche, begann die Studie mit dem initialen rFVIII Fc-Regime zweimal/Woche und beendete die Studie mit 30 I. E./kg jeden 3. Tag.

Woche eine Injektion; dies konnte aber im Verlauf der Studie individuell angepasst werden. Die HWZ von Efmoroctocog alfa war gegenüber dem jeweils vorherigen Präparat um das 1,63-Fache (12,67 Stunden, Kinder < 6 Jahre) oder um das 1,51-Fache (14,88 Stunden, 6 bis 12 Jahre) erhöht. Die HWZ ist bei jüngeren generell kürzer als bei älteren Kindern und Erwachsenen.

Von den 16 Kindern, die zuvor jeden zweiten Tag spritzen mussten, sowie von den 31 Kindern, die zuvor dreimal pro Woche eine Injektion benötigten, konnten jeweils 11 (69%) und 29 (94%) auf eine zweimal wöchentliche Applikation umgestellt werden. Lag die mediane ABR unter Efmoroctocog alfa bei 1,96, so sank sie in den letzten drei Monaten der Behandlung auf Null. Kein Patient entwickelte Hemmkörper gegen die Substanz; dies war der primäre Endpunkt der Studie [8].

Die A-LONG-Studie wurde mit 165 vorbehandelten Jugendlichen und Erwachsenen mit schwerer Hämophilie A durchgeführt (Kasten). In drei Armen wurden individualisierte Prophylaxe mit wöchentlicher Prophylaxe und Bedarfsbehandlung miteinander verglichen.

Die HWZ bei den Teilnehmern lag bei 19 Stunden unter Efmoroctocog alfa gegenüber 12,4 Stunden bei den vorigen Präparaten. Beim primären Wirksamkeits-Endpunkt, der die ABR von Arm 1

vs. Arm 3 verglich, lag die mediane ABR bei der individualisierten Prophylaxe (Arm 1) bei 1,6 versus 33,6 bei der Bedarfsbehandlung (Arm 3) [3]. Laut Befund entwickelten sich gegen den Wirkstoff keine Antikörper. Ungewöhnliche Nebenwirkungen traten nicht auf.

Die Injektionsintervalle konnten, etwa in Arm 1, gegenüber der Vorbehandlung deutlich gesenkt werden. Bei dem größten Anteil (n=65) mit drei Injektionen pro Woche konnte das Intervall bei 24 Patienten auf alle drei Tage vermindert werden, bei 22 auf zweimal pro Woche, bei 4 Patienten auf alle vier Tage. 15 Studienteilnehmer mussten nur noch alle fünf Tage spritzen (Abb. 1) [6].

Behandlung des Nierenzellkarzinoms

Fortschritte durch zielgerichtete Therapien

Die Einführung zielgerichteter Substanzen wie dem Tyrosinkinase-Inhibitor Pazopanib hat die Behandlungsmöglichkeiten bei Patienten mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom wesentlich verbessert. Im Rahmen der empfohlenen Sequenztherapie hat Pazopanib sowohl in der Erst- als auch in der Zweitlinientherapie einen wichtigen Stellenwert, so das Fazit eines von der Novartis Pharma GmbH im Rahmen des 32. Deutschen Krebskongresses veranstalteten Satellitensymposiums.

Das Nierenzellkarzinom macht bei Frauen 2,5% und bei Männern 3,5% aller bösartigen Tumoren aus. Es ist nach dem Prostata- und Harnblasenkarzinom das dritthäufigste urologische Malignom. 2016 dürften in Deutschland schätzungsweise 10 400 Männer und 6 100 Frauen neu an diesem Tumor erkranken. Bei der Manifestation des

Quelle

Prof. Dr. med. J. Oldenburg, Bonn, Dr. phil. nat. Dr. med. C. Königs, Frankfurt/M., Priv.-Doz. Dr. med. C. Bidlingmaier, München, Priv.-Doz. Dr. med. F. Langer, Hamburg; Satellitensymposium: „Change of Treatment Paradigms after 40 years – How to improve outcome of your Haemophilia (A) patients“, veranstaltet von Swedish Orphan Biovitrum (SOBI) im Rahmen der 60. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung, Münster, 18. Februar 2016.

Literatur

1. De Groot AS, et al. Activation of natural regulatory T cells by IgG Fc-derived peptide „Tregistopes“ Blood 2008;112:3303–11.
2. Gringeri A, et al. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). J Thromb Haemost 2011;9:700–10.
3. Mahlangu J, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. Blood 2014;123:317–25.
4. Manco-Johnson MJ, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med 2007;357:535–44.
5. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. Blood 2015;125:2038–44.
6. Shapiro AD, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein: extended-interval dosing maintains low bleeding rates and correlates with von Willebrand factor levels. J Thromb Haemost 2014;12:1788–800.
7. Tagliaferri A, et al. Benefits of prophylaxis versus on-demand treatment in adolescents and adults with severe haemophilia A: the POTTER study. Thromb Haemost 2015;114:35–45.
8. Young G, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the prevention and treatment of bleeding in children with severe hemophilia A. J Thromb Haemost 2015;13:967–77.

Reimund Freye, Baden-Baden

Schweregrad einer Hämophilie

Der Schweregrad orientiert sich am Ausmaß der verringerten Funktion der Gerinnungsfaktoren. Eine schwere Hämophilie liegt bei < 1 % Restaktivität vor.

Subgruppe. Entscheidend für die Prognose ist das Erkrankungsstadium. Drei Viertel der Tumoren werden im Stadium I und II diagnostiziert, was die insgesamt günstige 5-Jahres-Überlebensrate von rund 75% erklärt. Bei 30% der Patienten liegt zum Zeitpunkt der Diagnosestellung aber bereits eine Metastasierung vor und 20 bis 30% entwickeln im weiteren Krankheitsverlauf Metastasen. Voraussetzung für eine gezielte Behandlungsstrategie ist die Klassifikation des Tumors und die Einteilung mittels Scores in verschiedene Prognosegruppen.

Die Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms (mRCC) ist fast immer palliativ. Gegen konventionelle Zytostatika ist das Nierenzellkarzinom nahezu vollständig resistent, sodass eine Chemotherapie nicht empfohlen wird.

Aktuelle Therapiestandards

Die immunmodulatorische Therapie mit Zytokinen (Interferon alfa [IFN-α] und Interleukin 2) war bis vor einigen Jahren Therapiestandard beim mRCC. Doch die Ansprechraten und klinischen Effekte unter dieser Therapie sind mäßig und die Toxizität relativ hoch. Deshalb wird die alleinige Immuntherapie heute nicht mehr durchgeführt.

Einen deutlichen Fortschritt in der Therapie des mRCC mit signifikanter Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) brachte die Einführung der Multikinase-Inhibitoren (Pazopanib, Sunitinib, Sorafenib, Axitinib), die am VEGF-Rezeptor ansetzen und somit eine antiangiogene Wirkung entfalten, der selektiven Angiogenese-Hemmer (Bevacizumab) und der mTOR-Inhibitoren (Everolimus, Temsirolimus). Diese zielgerichteten Therapiestrategien sind heute zum Standard geworden. Sie greifen spezifisch in Signaltransduktionskaskaden der Zelle ein und wirken so auf Tumorigenese, Zellproliferation und Zellüberleben. Durch diese Substanzen konnte in den letzten Jahren die mittlere Lebenserwartung von 24 auf 30 Monate verlängert werden.

Sequenztherapie ist der Standard

Bisher gilt eine Sequenztherapie mit diesen zielgerichtet wirkenden Substanzen als Standard, da Kombina-

tionen mit einem erhöhten Toxizitätsrisiko einhergehen. Aber es sind bereits auch Kombinationen in der klinischen Prüfung. Die aktualisierte europäische und deutsche Leitlinie empfehlen für die Erstlinientherapie Pazopanib, Sunitinib oder die Kombination Bevacizumab plus IFN-α, wobei Letzteres nur bei Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil eingesetzt werden sollte (Abb. 1). Für Patienten mit hohem Risiko wird der mTOR-Inhibitor Temsirolimus empfohlen. Bei einem Progress unter Pazopanib oder Sunitinib sollte die Behandlung mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus oder einem anderen Tyrosinkinase-Inhibitor fortgesetzt werden. In der deutschen Leitlinie wird als Secondline-Therapie nach Sunitinib oder Zytokinen Axitinib empfohlen. Nach Zytokinen können alternativ auch Pazopanib oder Sorafenib eingesetzt werden. Nach Versagen eines mTOR-Inhibitors sollte ein VEGF-Tyrosinkinase-Inhibitor gegeben werden.

Ergebnisse einer Registerstudie

In der COMPARZ-Studie (Comparing the efficacy, safety and tolerability of pazopanib vs. sunitinib in first-line advanced and/or metastatic renal cell carcinoma) mit 1110 Patienten konnte Pazopanib (Votrient®) seine Nichtunterlegenheit in Bezug auf das progressionsfreie (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) gegenüber Sunitinib (Sutent®) unter Beweis stellen, wobei die Lebensqualität unter Pazopanib sogar besser war [1]. Daraufhin hat in den letzten Jahren der Einsatz von Sunitinib kontinuierlich abgenommen, der von Pazopanib zugenommen. Die Mehrheit der Erstlinienbehandlungen wird nach Registerdaten heute mit Pazopanib durchgeführt. Ein Vergleich dieser Studienergebnisse mit aktuellen Daten aus einer Registerstudie mit 1327 Patienten zeigen, dass die Behandlungsergebnisse im Alltag etwas schlechter sind. Dies beruht jedoch allein auf der Tatsache, dass in Studien viele Patienten, nämlich mehr als jeder zweite, aufgrund von Alter, Begleiterkrankungen, insbesondere schlechtem Allgemeinbefinden und/oder einer Anämie, ausgeschlossen sind. Wenn man nur die potenziellen Studienpatienten im Register auswertet, ähneln die Be-

Prognostisch gut	Prognostisch intermediär	Prognostisch ungünstig
In alphabetischer Reihenfolge	In alphabetischer Reihenfolge	Nach Evidenzlevel
Bevacizumab + IFN-α	Bevacizumab + IFN-α	Temsirolimus
oder	oder	oder
Pazopanib	Pazopanib	Sunitinib
oder	oder	oder
Sunitinib	Sunitinib	Pazopanib
Zusätzliche Optionen bei jüngeren Patienten in gutem AZ	Zusätzliche Option bei Patienten mit Kontraindikationen gegen Zytokine	
IFN-α-Monotherapie	Sorafenib	
oder		
IL-2, hochdosiert		
Zusätzliche Option bei Patienten mit Kontraindikationen gegen Zytokine		
Sorafenib		

Abb. 1. Algorithmus für die medikamentöse Erstlinientherapie des Nierenzellkarzinoms [www.onkopedia.de]; AZ: Allgemeinzustand; IFN: Interferon; IL: Interleukin

handlungsergebnisse bezüglich PFS und OS den Studiendaten.

Fazit

Die Einführung neuer zielgerichteter Therapien hat die Behandlungsmöglichkeiten beim mRCC wesentlich verbessert. Mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Pazopanib, der gegen VEGF-Rezeptoren gerichtet ist, steht eine Substanz zu Verfügung, die sowohl in der Firstline- als auch in der Secondline-Therapie eingesetzt werden kann.

Quelle

Dr. Norbert Marschner, Freiburg i.Br., Priv.-Doz. Dr. Peter J. Goebell, Erlangen, Satellitensymposium „Nierenzellkarzinom 2016: Wohin geht die Reise“, veranstaltet von Novartis Pharma GmbH im Rahmen des 32. Deutschen Krebskongresses, Berlin, 26. Februar 2016.

Literatur

1. Motzer RJ, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2013;369:722–31.

Dr. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Pegyliertes liposomales Doxorubicin

„Verpackung“ verbessert Verträglichkeit

Die Pegylierung und Verpackung in Liposomen verbessert die Verträglichkeit des Anthracyclins Doxorubicin, sodass es auch bei Patienten in der metastasierten Situation eingesetzt werden kann. Pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx®) ist zum Beispiel beim metastasierten Mammakarzinom als Monotherapie für Patientinnen mit erhöhtem kardialen Risiko sowie für die Therapie von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom nach Versagen einer platinhaltigen First-Line-Chemotherapie zugelassen. Seine Anwendung in der Gynäkologie wurde bei einem Satelliten-Symposium der Janssen-Cilag GmbH beim Deutschen Krebskongress im Februar 2016 in Berlin diskutiert.

In der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren ist pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD) erste Wahl für die Behandlung von Patientinnen mit platinresistentem oder -refraktärem Rezidiv eines Ovarialkarzinoms, wenn eine Indikation zur Chemotherapie besteht [2]. Klinischer Konsens ist ferner, dass Patientinnen mit einem platin-sensitiven Rezidiv eines Ovarialkarzinoms bei Indikation zur Chemotherapie mit einer Kombination aus Carboplatin und PLD behandelt werden können.

In der Calypso-Studie (AGO OVAR 2.9) wurde die Kombination von Carboplatin plus PLD mit der Kombination Carboplatin plus Paclitaxel bei Patienten mit Spätrezidiv verglichen. Die PLD-Kombination verlängerte das progressionsfreie Überleben im Vergleich zur Paclitaxel-Kombination von 9,4 auf 11,3 Monate ($p < 0,001$). Unerwünschte Wirkungen wie Alopezie, Neutropenie, Neuropathien und allergische Reaktionen vom Schweregrad ≥ 2 waren mit der PLD-Kombination zudem signifikant seltener.

Derzeit gilt in der Rezidivtherapie des Ovarialkarzinoms eher die Strategie, Chemotherapie und zielgerichtete Therapie zu kombinieren. Für chemotherapiefreie Regime ist noch eine Validierung erforderlich.

Anthracycline beim Mammakarzinom

Das metastasierte Mammakarzinom ist eine chronische Erkrankung. Die Therapie hat eine Verlängerung des Überlebens, eine Linderung der tumorbedingten Beschwerden, den Erhalt der körperlichen Funktionen und

einer guten Lebensqualität zum Ziel. Eine Chemotherapie ist bei negativem Hormonrezeptorstatus, rascher Progression, starken Beschwerden sowie lebensbedrohlicher Metastasierung angezeigt. Sie kann gemeinsam mit zielgerichteten Therapien eingesetzt werden. Die palliative Chemotherapie sollte so lange dauern, wie der therapeutische Index positiv bleibt. Bei Progression oder/und nicht tolerabler Toxizität ist die Therapie zu beenden. Anthracycline plus Taxane sollte jede Patientin erhalten haben. PLD wird von

der AGO bei metastasiertem Mammakarzinom in der palliativen Therapie mit einem 1b-A-Grad empfohlen [1]. Es stellt eine wirksame, verträgliche und evidenzbasierte Therapieoption dar. Es ist auch für solche Frauen geeignet, die bereits mit einem Anthracyclin vorbehandelt worden sind.

Quelle

Prof. Dr. Barbara Schmalfeldt, Hamburg, Prof. Dr. Nadia Harbeck, München, Satellitensymposium „Individuelle Therapieführung im Spannungsfeld bewährter und neuer Substanzen in der Gynäkologiekologie, veranstaltet von Janssen-Cilag beim 32. Deutschen Krebskongress, Berlin, 26. Februar 2016.

Literatur

1. Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs. Herausgegeben von der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. sowie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. 2016.
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 1.1, 2013, AWMF-Registernummer: 032/035OL.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Zielgerichtete Therapie bei Kopf-Hals-Tumoren

Cetuximab verlängert das Gesamtüberleben

Der EGFR-Rezeptor Cetuximab konnte in entsprechenden Studien bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumor seine günstige Wirkung auf das progressionsfreie und das Gesamtüberleben unter Beweis stellen. Dieser Benefit ist unabhängig vom HPV-Status, so das Fazit eines von der Firma Merck Serono im Rahmen des 32. Deutschen Krebskongresses in Berlin veranstalteten Satellitensymposiums.

Unter dem Oberbegriff Kopf-Hals-Tumoren werden maligne Erkrankungen des Mund-Rachen-Raums und des Kehlkopfs zusammengefasst. In über 90% der Fälle handelt es sich hierbei um Plattenepithelkarzinome. Bei etwa 80% der Betroffenen wird die Erkrankung erst in einem lokal fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, was die Prognose deutlich verschlechtert. Mehr als die Hälfte der Patienten erleidet nach der Primärtherapie ein Tumorrezidiv. Bei Vorliegen von Metas-

tasen beträgt das mediane Überleben nur sechs bis neun Monate. In Deutschland muss man mit 15 500 Neuerkrankungen und 8800 Todesfällen jährlich rechnen. Die wichtigsten Risikofaktoren sind Rauchen, Genuss von hochprozentigen Spirituosen und humane Papillomviren (HPV). Für die Therapie stehen verschiedene Strategien zur Verfügung: chirurgische Resektion, Radiotherapie, Chemotherapie und eine zielgerichtete Therapie mit dem EGFR-Antikörper Cetuximab (Erbix®).

Cetuximab in Kombination mit Strahlen- oder Chemotherapie

Cetuximab ist ein monoklonaler Antikörper, der gegen den Epidermal-Growth-Factor-Rezeptor (EGFR) gerichtet ist. Cetuximab verhindert, dass Wachstumsfaktoren an den EGFR binden können und blockiert somit den Signalweg. Daraus ergibt sich seine antitumoröse Wirkung. Indiziert ist Cetuximab bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich in Kombination mit einer Strahlentherapie bei Patienten mit einer lokal fortgeschrittenen Erkrankung und in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie (Cis- oder Carboplatin+Fluorouracil) bei Patienten mit einer rezidivierenden und/oder metastasierenden Erkrankung.

Ergebnisse der Bonner-Studie

Im Rahmen einer multinationalen, randomisierten Phase-III-Studie (Bonner-Studie, Tab. 1) wurden bei 424 Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom im Stadium III und IV die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cetuximab in Kombination mit einer Radiotherapie im Vergleich mit einer alleinigen Radiotherapie untersucht. Durch Cetuximab konnte die lokoregionäre Tumorkontrolle im Median um 9,5 Monate (24,4 vs. 14,9 Monate) verlängert werden. Hieraus ergab sich eine signifikante Reduktion des lokoregionären Progressionsrisikos um 32% (Hazard-Ratio [HR] 0,68; $p=0,005$). Nach einer

Tab. 1. Bonner-Studie [www.clinicaltrials.gov, 1]

Erkrankung	Lokal fortgeschrittenes Plattenepithelkarzinom im Stadium III und IV
Studienziel	Wirksamkeit einer Radiotherapie mit oder ohne Cetuximab
Studientyp	Interventionsstudie
Studienphase	Phase III
Studiendesign	Randomisiert, parallel, open-Label
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Cetuximab (n=211) • Placebo (n=213)
Primärer Endpunkt	Lokoregionäre Tumorkontrolle
Sponsor	University of Alabama at Birmingham
Studienregisternummer	NCT 00004227 (ClinicalTrials.gov)

durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 54 Monaten zeigte sich unter der Kombinationstherapie ein verlängertes Gesamtüberleben (49,0 vs. 29,3 Monate), was mit einer signifikanten Senkung des Sterberisikos um 27% einherging (HR 0,73; $p=0,018$). Die 3-Jahres-Überlebensrate betrug im Kombinationsarm 55% gegenüber 45% unter der alleinigen Radiotherapie. Der Vorteil im Gesamtüberleben für den Cetuximab-Arm bestand auch noch nach fünf Jahren (45,6% vs. 36,4%) [1].

Benefit unabhängig vom p16-Status

In einer retrospektiven Analyse wurden die Studienergebnisse in Abhängigkeit vom HPV-Status analysiert. Insgesamt konnten Tumorbiopsien von 72% der Studienteilnehmer mit Oropharynxkarzinom (182/253) auf ihren p16-Status ausgewertet werden. 41% der Proben waren positiv. Die Zugabe von Cetuximab zur Radiotherapie verbesserte unabhängig vom p16-Status, also sowohl bei p16-positiven als auch bei p16-negativen Patienten, die lokoregionäre Kontrolle, das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben. Der Vorteil von Cetuximab war bei p16-positiven Patienten mit Oropharynxkarzinom ausgeprägter als bei p16-negativen Patienten. Der p16-Status erwies sich bei Patienten mit einem Oropharynxkarzinom als starker positiver prognostischer Faktor [2].

Ergebnisse der EXTREME-Studie

Im Rahmen der EXTREME-Studie (Erbix in the 1st line treatment of recurrent or metastatic head and neck cancer, Tab. 2) wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cetuximab bei 442 Patienten mit einem bisher unbehandelten rezidivierten und/oder metastasierten Plattenepithelkarzinom untersucht, wobei die Kombination Cetuximab plus Platin-basierte Chemotherapie (Cis- oder Carboplatin+Fluorouracil) mit der alleinigen Chemotherapie verglichen wurde. Das mediane Gesamtüberleben wurde mit Cetuximab um 2,7 Monate (10,1 vs. 7,4 Monate), das progressionsfreie Überleben um 2,3 Monate (5,6 vs. 3,3 Monate) verlängert und das Sterberisiko um 20% reduziert (HR 0,80; $p=0,04$). Die 5-Jahres-Daten zeigen, dass die Erhaltungstherapie mit Cetu-

Tab. 2. EXTREME-Studie [www.clinicaltrials.gov, 3]

Erkrankung	Unbehandeltes rezidiviertes und/oder metastasiertes Plattenepithelkarzinom
Studienziel	Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cetuximab
Studientyp	Interventionsstudie
Studienphase	Phase III
Studiendesign	Randomisiert, parallel, open-Label
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Cetuximab plus Chemotherapie (n=222) • Chemotherapie (n=220)
Primärer Endpunkt	Gesamtüberleben
Sponsor	Merck KGaA
Studienregisternummer	NCT 00122460 (ClinicalTrials.gov)

ximab im Median über 29,2 Wochen fortgesetzt werden konnte, wobei die Toxizität von Cetuximab während der Erhaltungstherapie abnahm.

14% der Patienten im Cetuximab-Arm und 11% der Patienten im Chemotherapie-Arm überlebten länger als zwei Jahre [3].

Wie in der Bonner-Studie profitierten alle Patienten unabhängig vom p16-Status von Cetuximab und die p16-Expression erwies sich als positiver prognostischer Faktor [4].

Im Rahmen einer Phase-II-Studie (TPExtreme) wird jetzt überprüft, ob durch eine Modifikation der Chemotherapie, nämlich der Gabe von Docetaxel statt Fluorouracil, die Prognose weiter verbessert werden kann.

Fazit

Der monoklonale Antikörper Cetuximab führt bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumor sowohl in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie als auch mit einer Strahlentherapie zu einer Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens. Der Benefit ist unabhängig vom HPV-Status. Jetzt versucht man mit einer Modifikation der Chemotherapie die Prognose weiter zu verbessern.

Quelle

Prof. Ulrich Keilholz, Berlin, Prof. Jens Peter Klußmann, Gießen, Prof. Frederik Wenz, Mannheim; Satellitensymposium „10 Jahre zielgerichtet Therapie von Kopf-Hals-Tumoren – Bedeutung und Erfahrung aus der Klinik“, veranstaltet von Merck Serono im Rahmen des 32. Deutschen Krebskongresses, Berlin, 25. Februar 2016.

Literatur

1. Bonner JA, et al. Radiotherapy plus cetuximab für locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase

3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010;11:21–8.

2. Rosenthal DI, et al. Association of human papillomavirus and p16 status with outcomes in the IMCL-9815 phase III registration trial for patients with locoregionally advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiotherapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol* 2015. pii: JCO625970. [Epub ahead of print].

3. Vermorken JB, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head

and neck cancer (R/M-SCCHN): 5-year follow-up data for the extreme trial. *J Clin Oncol* 2014;32(Suppl):5, Abstract 6021.

4. Vermorken JB, et al. Impact of tumor HPV status on outcome in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck receiving chemotherapy with or without Cetuximab: retrospective analysis of the phase III EXTREME trial. *Ann Oncol* 2014;25:801–7.

Dr. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

— **Bücherforum** —

Praxis der Hepatologie

Von Michael P. Manns und Sabine Schneidewind (Hrsg.). Springer-Verlag, Heidelberg 2016. XII, 279 Seiten, 80 Abbildungen, 20 Abbildungen in Farbe. Auch als E-Book erhältlich. Hardcover 69,99 Euro. ISBN 978-3-642-41619-4.

Die differenzialdiagnostische Abklärung einer unklaren Hepatopathie gehört zu den alltäglichen, nicht immer einfachen Herausforderungen eines jeden Arztes. Dabei muss man an Häufiges häufig und an Seltenes selten denken. Das Problem aber ist, dass an Seltenes zu selten oder gar nicht gedacht wird.

Das vorliegende Buch bietet in dieser Situation eine große Hilfestellung. Das Buch ist sehr gut strukturiert. Es beginnt mit der Anatomie und Physiologie beziehungsweise Pathophysiologie. Anschließend werden dann die einzelnen Leber- und Gallenerkrankungen umfassend dargestellt. Bei jedem

Krankheitsbild ist der Text gegliedert in Pathophysiologie, Epidemiologie, Klinik, Diagnostik, Differenzialdiagnostik, Therapie, Verlauf und Prognose. Ein Nachteil, der jedem Lehrbuch anhaftet, ist, dass bei der Vorlaufzeit die neuesten Entwicklungen nicht immer berücksichtigt werden können. Das gilt auch für dieses Buch, und zwar im Hinblick auf die Therapie der chronischen Hepatitis C. Hier wurde im letzten Jahr eine Reihe weiterer innovativer Substanzen zugelassen, die eine weit über 90%ige Heilung – und zwar ohne das schlecht verträgliche Interferon – garantieren. Insgesamt bietet das Buch eine schöne Übersicht, die man jedem Arzt empfehlen kann, der mit Lebererkrankungen konfrontiert wird. Was leider fehlt, ist eine Anleitung, wie man ausgehend von einer unklaren Leberwert-erhöhung stufenweise rational und rationell zur richtigen Diagnose findet, zumal im Alltag gar nicht so selten



immer noch mit der „diagnostischen Schrotflinte“ vorgegangen wird. So stellt sich nämlich der hepatologische Alltag für die meisten Ärzte dar.

Dr. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Pressekonferenz

Fortgeschrittenes malignes Melanom

Pembrolizumab verspricht beträchtlichen Zusatznutzen

Mit Pembrolizumab wurde der erste Anti-PD-1-Antikörper für die Behandlung des nicht resezierbaren beziehungsweise metastasierten Melanoms bei Erwachsenen entwickelt. Basis für die Zulassung waren überzeugende Studienergebnisse. Bei der frühen Nutzenbewertung nach dem AMNOG wurde Pembrolizumab ein beträchtlicher Zusatznutzen attestiert, so das Fazit eines von MSD im Rahmen des 32. Deutschen Krebskongresses in Berlin veranstalteten Meet-the-Experts.

Das maligne Melanom ist die vierthäufigste Krebsart, mit steigender Prävalenz. Obwohl das maligne Melanom nur etwa 5% aller Hautkrebsfälle ausmacht, ist es für mehr als 75% aller Hautkrebs-bedingten Todesfälle verantwortlich. Bei 10% der neu diagnostizierten Patienten befindet sich der Tumor bereits in einem fortgeschrittenen Stadium. Überdurchschnittlich häufig sind jüngere Menschen betroffen: In etwa 60% der Fälle sind die Patienten jünger als 65 Jahre. In der Altersgruppe 15 bis 34 Jahre ist das maligne Melanom der häufigste Krebs. Die Prognose früh diagnostizierter und therapierter Melanom-Patienten ist günstig. Doch bei metastasierten oder nicht-resezierbaren Melanomen liegt nach einer Erstlinien-Standardtherapie die 3-Jahres-Überlebensrate nur bei etwa 20%. Bisher stand für solche Patienten keine wirksame Therapieoption mehr zur Verfügung.

Hochaffiner Antikörper gegen PD-1

Der Anti-PD-1-Antikörper Pembrolizumab (Keytruda®) steht als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen zur Verfügung.

Es handelt sich um einen hochaffinen, humanisierten, monoklonalen Antikörper, der die Interaktion zwischen dem Checkpoint PD-1 am T-Lymphozyten und dessen Liganden PD-L1 und PD-L2 auf den Tumorzellen blockiert. Dadurch wird die körpereigene Anti-

Tumor-Immunantwort der T-Lymphozyten, die von den Tumorzellen ausgeschaltet wird, wieder reaktiviert (Abb. 1). Die Substanz wird in einer Dosierung von 2 mg/kg alle drei Wochen über 30 Minuten infundiert, wobei die Infusionslösung aus einem Konzentrat in Form eines lyophilisierten Pulvers zubereitet wird.

Umfassendes Studienprogramm

Die erwartete Zulassung von Pembrolizumab basiert auf großen offenen internationalen multizentrischen Studien (KEYNOTE-001, -002 und -006).

In der KEYNOTE-001-Studie wurde Pembrolizumab bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Melanom, die bereits mit Ipilimumab oder einem BRAF- bzw. MEK-Inhibitor bei BRAF-Mutation vorbehandelt waren, untersucht. Es fand sich eine Gesamtansprechrate von 25% [1].

In der KEYNOTE-002-Studie wurde bei 540 Patienten Pembrolizumab mit einer Chemotherapie verglichen. Unter einer Dosierung von 2 mg/kg lag die Rate der Patienten mit progressionsfreien Überleben nach sechs Monaten bei 34% und nach neun Monaten bei 24% im Vergleich zu 16% bzw. 8% unter einer Chemotherapie [2].

Im Rahmen der KEYNOTE-006-Studie wurde Pembrolizumab mit Ipilimumab bei Patienten ohne Ipilimumab-Vorbehandlung verglichen, wobei Pembrolizumab alle zwei oder alle drei Wochen gegeben wurde. Die 1-Jahres-Überlebensraten lagen bei der zweiten Interimsanalyse unter Pembrolizumab

bei 74,1% (alle zwei Wochen) bzw. bei 68,4% (alle drei Wochen) im Vergleich zu 58,2% bei Ipilimumab (Hazard-Ratio [HR] 0,63; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,47–0,83; $p < 0,0005$ bzw. HR 0,69; 95%-KI 0,52–0,90; $p = 0,0036$). Bei den Ansprechraten war Pembrolizumab ebenfalls signifikant überlegen. Sie lagen mit Pembrolizumab bei 33,7% bzw. 32,9% im Vergleich zu 11,9% unter Ipilimumab [3].

Deutlich bessere Verträglichkeit

Die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen (>10%) unter Pembrolizumab waren Pruritus, Arthralgien, Hautausschlag und Abdominalschmerzen, wobei meist ein Schweregrad von 1 oder 2 vorlag. Während in der Pembrolizumab-Gruppe die immunvermittelten Nebenwirkungen an Lunge, Leber, Darm, Niere, Schilddrüse und Haut überwogen, waren dies in der Chemotherapie-Gruppe die Knochenmarkschädigung und die Polyneuropathie. Insgesamt wurde Pembrolizumab deutlich besser vertragen als die Chemotherapie.

Beträchtlicher Zusatznutzen

Angesichts der Daten aus der KEYNOTE-006-Zulassungsstudie wurde im Rahmen der frühen Nutzenbewertung

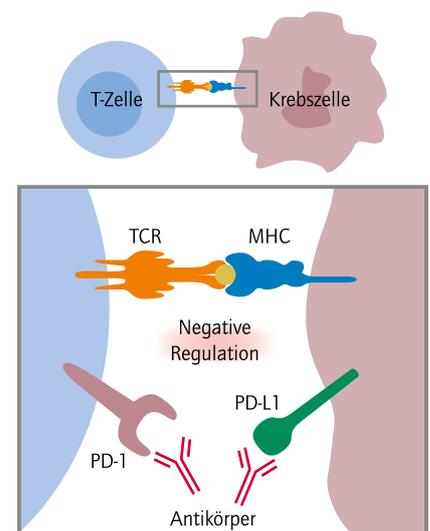


Abb. 1. Pembrolizumab unterbindet die Interaktion von PD-1 mit seinem Liganden. Dadurch wird die durch den Tumor unterdrückte Immunreaktion der T-Lymphozyten wieder hergestellt [mod. nach 4]

entsprechend dem AMNOG-Verfahren Pembrolizumab im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie mit Ipilimumab ein beträchtlicher Zusatznutzen für vorbehandelte Patienten und nicht vorbehandelte Patienten ohne BRAF-V600-Mutation attestiert. Dabei wird auf das längere Gesamtüberleben hingewiesen und auch auf die Tatsache, dass schwere unerwünschte Ereignisse (insbesondere immunvermittelte) sowie Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse später auftreten.

Für nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-Mutation wurde kein Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie mit Vemurafenib ge-

sehen. Dieser Beschluss wurde nicht befristet.

Fazit

Pembrolizumab ist der erste Antikörper gegen PD-1 für die Therapie des fortgeschrittenen malignen Melanoms. Entsprechend der Ergebnisse der Zulassungsstudien im Rahmen des AMNOG-Verfahrens bei bestimmten Patientengruppen ein beträchtlicher Zusatznutzen zugesprochen.

Quelle

Prof. Dirk Schadendorf, Essen, Prof. Dr. Viktor Grünwald, Hannover; Meet-the-Experts „Pembro-

lizumab: Wenn Innovation auf das System trifft“, veranstaltet von MSD Sharp & Dohme GmbH im Rahmen des 32. Deutschen Krebskongresses, Berlin, 26. Februar 2016.

Literatur

1. European Medicines Agency. EPAR 2015 Keytruda®. <http://www.ema.europa.eu> (Zugriff am 11.03.16)
2. Ribas A, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:908–18.
3. Robert C, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372:2521–32.
4. Livingstone E, et al. Medikamentöse Therapie des metastasierten malignen Melanoms. *Arzneimitteltherapie* 2016;34:14–22.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC

Osimertinib für Patienten mit EGFR-T790M-Mutation

Mit Osimertinib (Tagrisso®) hat die EU-Kommission im Februar 2016 beschleunigt den ersten Tyrosinkinase-Inhibitor zugelassen, der für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer nachgewiesenen EGFR-T790M-Mutation eingesetzt werden kann. Die neue Substanz wurde bei einer Pressekonferenz von AstraZeneca im Februar 2016 in Berlin vorgestellt.

Das nichtkleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) ist eine komplexe Erkrankung, die in zahlreichen histologischen Erscheinungsformen und molekularen Variationen auftritt, die die Wirksamkeit der verschiedenen Therapieoptionen beeinflussen. Bei Patienten mit einer EGFR-Mutation sind Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Gefitinib (Iressa®), Erlotinib (Tarceva®) oder Afatinib (Giotrif®) in der Erstlinientherapie wirksamer als eine Platin-basierte Chemotherapie. Meist kommt es jedoch nach etwa 9 bis 14 Monaten zur Progression der Erkrankung, weil sich Resistenzen ent-

wickeln. Bei Patienten mit EGFR-Mutation ist die T790M-Mutation der häufigste erworbene Resistenzmechanismus. Er liegt im Exon 20 des EGFR und lässt sich bei etwa 60% der unter einem Tyrosinkinase-Inhibitor progredienten Patienten nachweisen.

Neuer Tyrosinkinase-Inhibitor Osimertinib

Mit Osimertinib (Tagrisso®, Abb. 1) steht seit Kurzem ein neuer Tyrosinkinase-Inhibitor zur Verfügung, der auch noch bei Patienten mit T790M-Mutation wirkt. Er ist für Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC zugelassen, bei denen die T790M-Mutation nachgewiesen ist. Die Mutation kann in Gewebepreparaten oder auch mit der cfDNA-Analytik (cell free DNA) im Blutplasma nachgewiesen werden. Falls möglich, sollte der Nachweis jedoch mithilfe von Gewebepreparaten erfolgen. Auf die Mutation sollte mit einem

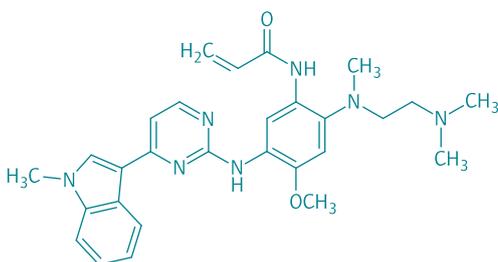


Abb. 1. Tyrosinkinase-Inhibitor Osimertinib (Tagrisso®)

Tab. 1. AURA2 [www.clinicaltrials.gov]

Erkrankung	NSCLC
Studienziel	Wirksamkeit von Osimertinib bei EGFR-T790M-Mutation
Studientyp/-phase	Interventionsstudie/Phase II
Studiendesign	Open-Label
Eingeschlossene Patienten	472
Intervention	• Osimertinib (1-mal/Tag 80 mg)
Primärer Endpunkt	Objektives Ansprechen beurteilt von unabhängigen Gutachtern
Sponsor	AstraZeneca
Studienregisternummer	NCT02094261 (ClinicalTrials.gov)

NSCLC: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom

validierten Test an einer zertifizierten Einrichtung geprüft werden.

Die beschleunigte EU-Zulassung für Osimertinib basierte auf den Daten der kombinierten AURA-Phase-II-Studien (AURA-Extension und AURA2, Tab. 1) sowie der AURA-Phase-I-Expansionsstudie. In den drei Studien wurde die Wirksamkeit von Osimertinib bei 474 NSCLC-Patienten mit EGFR-T790M-Mutation untersucht. In den kombinierten Phase-II-Studien (n=411) lag die Gesamtansprechrate bei 66% (95%-Konfidenzintervall [KI] 61–71%) und in der Phase-I-Studie (n=63) bei 62% (95%-KI 48–74%). Ohne Erkrankungsprogression lebten die Patienten im Phase-II-Studienprogramm 9,7 und in der Phase-I-Studie 11 Monate.

Osimertinib zeigte in der Phase-I-Studie zudem eine mediane Ansprechdauer von 9,7 Monaten, in den laufenden Phase-II-Studien war dieser Endpunkt noch nicht erreicht.

Als unerwünschte Wirkungen traten in den AURA-Phase-II-Studien zum Beispiel Diarrhö (42% alle Grade; 1% Grad 3/4), Hautausschlag (41% alle Grade; 0,5% Grad 3/4), trockene Haut (31% alle Grade; 0% Grad 3/4) und Nageltoxizitäten (25% alle Grade, 0% Grad 3/4) auf. Zudem führte die Therapie zu einer verminderten Anzahl von Thrombozyten (54% alle Grade, 1,2% Grad 3/4), Leukozyten (67% alle Grade, 1,2% Grad 3/4) und Neutrophilen (33% alle Grade,

3,4% Grad 3/4). Bei 3% der Patienten war eine Dosisreduktion und bei 6% ein Therapieabbruch wegen unerwünschter Wirkungen erforderlich.

Osimertinib wird derzeit in der Phase-III-Studie AURA3 bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem EGFR-T790M-mutationspositivem NSCLC, bei denen die Erkrankung nach einer EGFR-TKI-Therapie vorangeschritten ist, im Vergleich zu einer Platin-basierten Chemotherapie untersucht. Zudem wird es in der Adjuvanz, im metastasierten First-Line-Setting bei Patienten mit Hirnmetastasen und in Kombinationen mit anderen Wirkstoffen untersucht.

Osimertinib wird als 80-mg-Tablette einmal täglich eingenommen. Die Einnahme kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Die Zubereitung ist wasserlöslich und kann nach Auflösung auch getrunken oder über eine Sonde appliziert werden.

Quelle

Dr. Wilfried Eberhardt, Essen, Prof. Dr. Michael Thomas, Heidelberg, Prof. Dr. Peter Schirrmacher, Heidelberg; AstraZeneca Launch-Pressekonferenz „Tagrisso®: Resistenz überwinden!“, Berlin, 25. Februar 2016.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Metastasiertes Kolorektalkarzinom

Innovative Therapiestrategien zur Überlebensverlängerung

Für Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom muss eine individuelle Therapiestrategie erarbeitet werden. Dabei spielen die gezielte Therapie molekularer Subgruppen und eine Biomarker-gesteuerte Behandlung eine immer größere Rolle, wie bei einem Satelliten-Symposium von Sanofi beim Deutschen Krebskongress im Februar 2016 in Berlin berichtet wurde.

Fortschritte in der Therapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms haben in den letzten 35 Jahren zu einer kontinuierlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens der betroffenen Patienten beigetragen. Während in den 80er-Jahren mit Best Supportive Care ein Gesamtüberleben von sechs Monaten erreicht werden konnte, sind es derzeit mit Chemotherapie-Kombinationen plus Biomarker-gesteuerter gezielter Therapie rund 30 Monate.

Mit modernen Studienkonzepten können beispielsweise der Nutzen gezielter molekularer Analysen, von Patienten berichteter Nutzen oder der Nutzen etablierter Arzneimittel in neuen Behandlungsszenarien untersucht werden.

Biomarker-gesteuerter Therapiewechsel

In der multizentrischen, internationalen Phase-II-Studie PERMAD wird ein neues Konzept zur Frage nach dem richtigen Zeitpunkt für einen Therapiewechsel untersucht. In einem ersten Teil der Studie erhalten 50 Pa-

tienten eine Erstlinientherapie mit FOLFOX (Fluorouracil, Folinsäure, Oxaliplatin) plus Bevacizumab (Avastin®) bis zur Progression, danach werden sie in der Zweitlinientherapie mit Aflibercept (Zaltrap®) plus FOLFOX behandelt. Dabei wird versucht, ein Markerprofil für das Ansprechen oder die Resistenz auf eine Anti-Angiogenese-Therapie zu etablieren. Falls sich ein Markerprofil für eine Resistenzentwicklung der Anti-Angiogenese-Therapie finden lässt, soll in einem zweiten, randomisierten Studienteil mit 150 Patienten eine Umstellung der Anti-Angiogenese-Therapie von Bevacizumab auf Aflibercept markerprofilgesteuert erfolgen, noch bevor eine Progression nach RECIST-Kriterien in der Bildgebung erkennbar ist. Die Chemotherapie soll erst bei konventionell festgestellter Progression auf FOLFIRI (Fluorouracil, Folinsäure, Irinotecan) umgestellt werden.

Studie zur Lebensqualität

In die nichtinterventionelle Qolitrap-Studie sollen bis zum Jahr 2018 1500 Patienten in Deutschland, Ös-

terreich und der Schweiz mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom eingeschlossen werden, die nach einer Progression der Erkrankung zu einer Kombination aus Aflibercept plus FOLFIRI wechseln. In jedem Therapiezyklus werden Daten zur Lebensqualität erhoben. Zwischenergebnisse mit den Daten von 277 Patienten zeigten, dass die Lebensqualität über sechs Zyklen im Median weitgehend erhalten blieb.

Aflibercept in der Zweitlinientherapie

Eine Vielzahl von derzeit zugelassenen Substanzen bietet ein „Potpourri“ an Behandlungsmöglichkeiten. Für Angiogenesehemmer ist in verschiedenen Studien und in unterschiedlichen Populationen gezeigt worden, dass sie das Gesamtüberleben der Patienten verlängern können.

Aflibercept wurde unter anderem in der randomisierten, doppelblinden VELOUR-Studie (Kasten) untersucht. In der Phase-III-Studie wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von Aflibercept plus FOLFIRI mit FOLFIRI allein bei 1226 Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom verglichen. Durch

Es stand in der AMT

Aflibercept – Fusionsprotein zur Behandlung von metastasiertem Kolorektalkarzinom.
Arzneimitteltherapie 2012;30:244.

Diesen Beitrag finden Sie als Abonnent auch auf der **AMT-Website**
www.arzneimitteltherapie.de/

die zusätzliche Gabe von Aflibercept verlängerte sich das Gesamtüberleben der Patienten von 12,1 auf 13,5 Monate im Median, was einem Hazard-Ratio von 0,817 entspricht ($p=0,0032$).

Etwa 10% der ITT-Population waren sogenannte „Adjuvant Rapid Relapsers“ (ARR), das sind Patienten, bei denen die Erkrankung während der adjuvanten Behandlung oder während der ersten sechs Monate nach adjuvanter Behandlung fortschritt. Wegen ihrer schlechten Prognose werden diese Patienten gewöhnlich aus Studien ausgeschlossen. Werden diese Patienten auch in der VELOUR-Studie aus der Auswertung herausgenommen, so verbessert sich nach den Ergebnissen einer Post-hoc-Analyse die Differenz im medianen Gesamtüberleben auf 1,87 Monate (Hazard-Ratio [HR] 0,78) (Abb. 1). Werden nur die mit Beva-

cizumab vorbehandelten Patienten ohne ARR analysiert, vergrößert sich der Unterschied zwischen den Studienarmen auf 2,14 Monate (HR 0,81). Das mediane Gesamtüberleben mit Aflibercept beträgt dann 13,8 Monate.

Im unabhängigen Register OncoReg erreichte die Kombination aus FOLFIRI und Aflibercept ein medianes Gesamtüberleben von 17,1 Monaten in der Zweitlinientherapie.

Quelle

Prof. Dr. Carsten Bokemeyer, Prof. Dr. Thomas Seufferlein, Prof. Dr. Ralf-Dieter Hofheinz, Prof. Dr. Arndt Vogel, Priv.-Doz. Dr. Stefan Kasper; Satellitensymposium „Innovative Therapiestrategien beim mCRC“, veranstaltet von Sanofi beim 32. Deutschen Krebskongress, Berlin, 27. Februar 2016.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

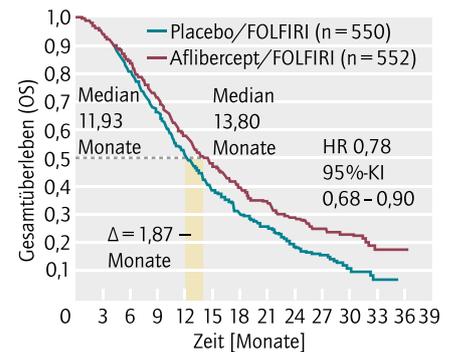


Abb. 1. Post-hoc-Analyse der VELOUR-Studie: Wurden in der ITT-Population Patienten mit rascher Progression der Erkrankung ausgeschlossen, verlängerte sich das Überleben durch die Kombination von Aflibercept plus FOLFIRI um 1,87 Monate im Vergleich zur FOLFIRI-Therapie [Van Cutsem E, et al. Target Oncol. 2015 Dec 26]; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ mit Volltextzugriff

Nierenzellkarzinom

Die App „Nierenzellkarzinom Transparent“ bietet eine kompakte Darstellung

Die Einführung neuer Substanzen hat die Therapie des Nierenzellkarzinoms sehr komplex gemacht. In die neue App „Nierenzellkarzinom Transparent“ haben die Inhalte aus den aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien Eingang gefunden. Sie ist ein hochwertiges, innovatives Tool, das eine sichere und leitlinienkonforme Behandlung des Nierenzellkarzinoms ermöglicht, so das Fazit auf einem von der Novartis Pharma GmbH im Rahmen des 32. Deutschen Krebskongresses in Berlin veranstalteten Meet-the-Expert.

Die App „Nierenzellkarzinom Transparent“ (Abb. 1) ist für alle Ärzte gedacht, die mit der Therapie des Nierenzellkarzinoms konfrontiert werden. Dazu gehören Urologen, Onkologen, Internisten, Radiologen, Strahlentherapeuten, aber auch Hausärzte, soweit sie in die Nachsorge betroffener Patienten einbezogen sind. Entstanden ist die App in Zusammenarbeit eines

30-köpfigen Expertenteams, wobei die aktuellen Erkenntnisse aus fünf nationalen und internationalen Leitlinien berücksichtigt sind. Dem Anspruch auf neutrale Informationen wird die App gerecht. Alle Aussagen sind mit Quellen hinterlegt. Da die Leitlinien regelmäßig aktualisiert werden, soll auch die App fortlaufend an die neuesten Erkenntnisse angepasst wer-

den. Insgesamt bietet sie ein breites Einsatzfeld von der Überprüfung der aktuellen Therapieentscheidung über einen schnellen Informationszugriff in Besprechungen bis hin zur Fortbildungsunterstützung.

Das Hauptmenü der App umfasst die Themen Diagnose, Therapiealgorithmus und -management, zugelassene Substanzen, Wechselwirkungen, Leitlinien und Nachsorge. Bei der Rubrik *Diagnose* wird dargestellt, wie man Schritt für Schritt vorgeht, um die Verdachtsdiagnose zu bestätigen oder das Tumorstadium korrekt zu klassifizieren. Unter *Therapiealgorithmus* finden sich alle für die Therapie des Nierenzellkarzinoms zugelassenen Substanzen. Für Patienten mit einem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom wird im Rahmen der Erstbehandlung auch Pazopanib (Votrient®) empfohlen. Für die Zweitlinientherapie steht neben anderen Substanzen Everolimus (Afinitor®) zur Verfügung und zwar dann, wenn es während oder nach einer

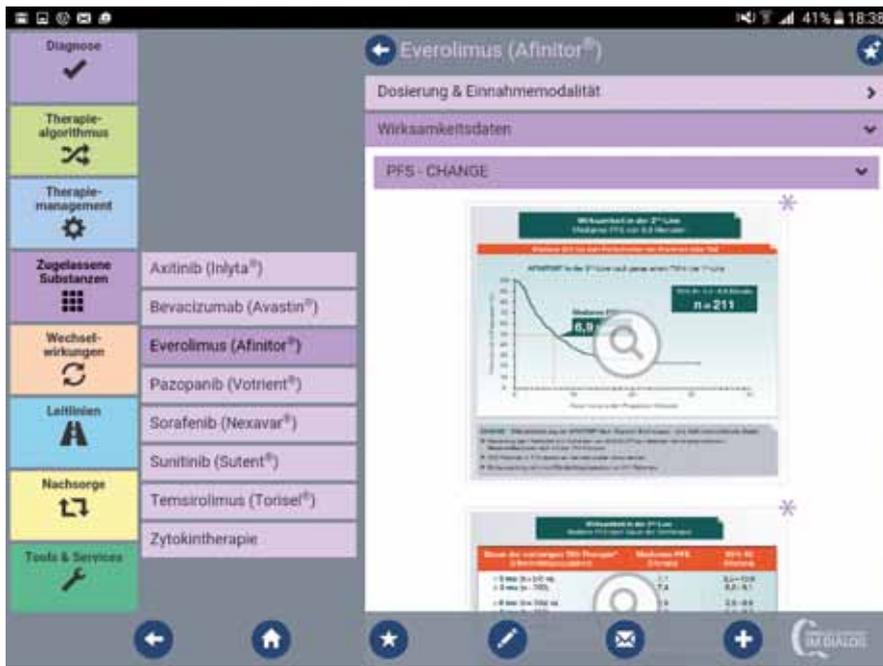


Abb. 1. Screenshot der App „Nierenzellkarzinom Transparent“ [Google Play Store]. Beispiel Everolimus.

gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression gekommen ist.

Zielgerichtet zur Antwort

In der App werden Kausalketten dargestellt, die innerhalb eines Behandlungsprozesses zielgerichtet zu einer Antwort führen. Dies vereinfacht den Praxisalltag. Die App nützt insbesondere Ärzten, die nicht täglich

mit der Systemtherapie des Nierenzellkarzinoms zu tun haben. Gerade sie können sich leicht und spielerisch mit den derzeit etablierten Standards vertraut machen. Die Entscheidungswege bei einem konkreten Patienten lassen sich mithilfe der App leichter und schneller darstellen als in einem konventionellen Lehrbuch. Die App ist sehr übersichtlich gehalten. In allen Bereichen kann der Anwender auf Mindmaps zurückgreifen. Diese

lassen sich vergrößern und halten auf einen Blick beispielsweise die wichtigsten Informationen zu den Substanzen wie etwa Dosierungsangaben und Einnahmemodalitäten bereit. Dank einer innovativen Navigationsführung gelangt man leicht zu den Wirksamkeitsdaten und dem Sicherheitsprofil der einzelnen Substanzen. „Nierenzellkarzinom Transparent“ steht sowohl im App Store als auch bei Google zum kostenlosen Download zur Verfügung.

Fazit

Die App „Nierenzellkarzinom Transparent“ bietet eine kompakte Darstellung des komplexen Themengebiets Nierenzellkarzinom mit einem breiten Einsatzfeld von der Therapieentscheidung über den Informationszugriff bis hin zur Fortbildung.

Quelle

Dr. Gerson Lüdecke, Gießen, Dr. Friedrich Overkamp, Recklinghausen; Meet-The-Expert „Nierenzellkarzinom Transparent: Mit der neuen App zur sicheren und leitlinienkonformen Behandlung des Nierenzellkarzinoms“, veranstaltet von Novartis Pharma GmbH im Rahmen des 32. Deutschen Krebskongresses 2016, Berlin, 25. Februar 2016.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Chronische Herzinsuffizienz

Was es bei der Umstellung auf Sacubitril/Valsartan zu beachten gibt

Seit November 2015 ist mit Sacubitril/Valsartan in Europa ein neues Wirkstoffprinzip zur Behandlung der symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion bei Erwachsenen zugelassen. Die Studiendaten, die zur Zulassung des Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitors (ARNI) geführt hatten, wurden Ende 2015 bei der Einführungs-Presskonferenz in München vorgestellt.

Knapp zwei Millionen Menschen in Deutschland sind von chronischer Herzinsuffizienz betroffen. Typische, die Lebensqualität massiv einschränkende Symptome sind Dyspnoe, schwere Erschöpfung und Ödeme. Nicht selten müssen Betroffene wiederholt ins Krankenhaus aufgenommen werden:

Die sogenannte stationäre Morbiditätsziffer der Herzinsuffizienz stieg in den letzten Jahren stetig und betrug 490,8 vollstationäre Fälle pro 100 000 Einwohner im Jahr 2013 [1]. Nach den Leitlinien der European Society of Cardiology von 2012 umfasst die gängige Standardtherapie

Es stand in der AMT

Neue Arzneimittel in der Diskussion: Sacubitril · Valsartan. Arzneimitteltherapie 2016;34:25-8.

Diesen Beitrag finden Sie als Abonnent auch auf der AMT-Website www.arzneimitteltherapie.de!



bei Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) zunächst die Anwendung eines Inhibitors des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (ACE) oder des Angiotensin-II-Rezeptors Typ 1 (AT₁) sowie eines Betablockers [3]. Seit Anfang 2016 steht für erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF außerdem Sacubitril/Valsartan zur Verfügung (Entresto®,

vormals LCZ696). Hierbei handelt es sich um einen sogenannten supramolekularen Salzkomplex mit zwei funktionalen Einheiten: Sacubitril ist ein Nephrylsin-Inhibitor, ein Prodrug des aktiven Nephrylsin-Inhibitors LBQ657; Valsartan hemmt als AT₁-Blocker das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS). Sacubitril/Valsartan beeinflusst somit direkt das natriuretische Peptid-System, das maßgeblich an Entstehung und Fortschreiten einer Herzinsuffizienz beteiligt ist.

Ausschlaggebend für die Zulassung waren die Daten der Studie PARADIGM-HF (Prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure) mit 8442 eingeschlossenen Herzinsuffizienz-Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion. Aufgrund der positiven Ergebnisse wurde die Studie vorzeitig beendet: Unter Sacubitril/Valsartan konnten im Vergleich zu Enalapril der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulär-bedingter Sterblichkeit und krankheitsbedingter Hospitalisierung um 20% und die Gesamtsterblichkeit um 16% gesenkt werden [4]. Auch die Lebensqualität verbesserte sich.

In der Praxis: Was gilt es bei der Umstellung zu beachten?

Je nach Vorbehandlung gelten unterschiedliche Hinweise, um einen Patienten auf die Zieldosis von zweimal täglich 97 mg/103 mg Sacubitril/Valsartan einzustellen (Abb. 1) [2]:

- ACE-Hemmer oder AT₁-Blocker müssen vor der Gabe von Sacubitril/Valsartan abgesetzt werden.
- Um ein Angioödem zu vermeiden, müssen zwischen letzter ACE-Hemmer-Gabe und Beginn der ARNI-Gabe mindestens 36 Stunden liegen.

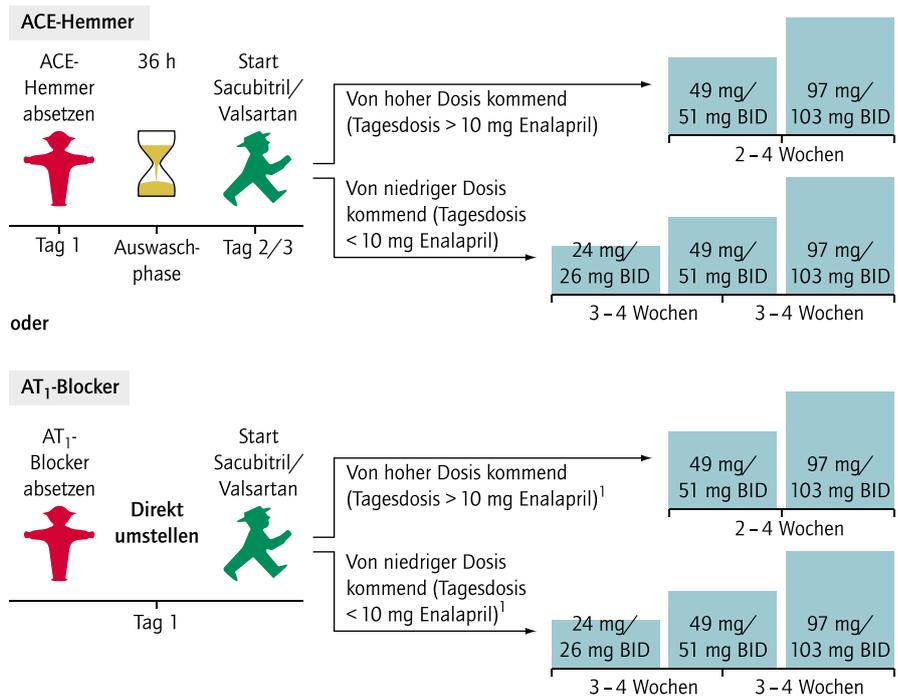


Abb. 1. Bei der Umstellung auf Sacubitril/Valsartan gelten je nach Vorbehandlung unterschiedliche Hinweise, um die Zieldosis zu erreichen [nach 2]; ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; AT₁: Angiotensin-II-Rezeptor Typ 1; BID: zweimal täglich

¹ Tagesdosis eines AT₁-Blockers, die 10 mg Enalapril entspricht

- Nicht mit ACE-Hemmer oder AT₁-Blocker vorbehandelte Patienten sollten laut Fachinformation nach dem Schema „von niedriger Dosierung kommend“ eingestellt werden (Abb. 1).
- Betablocker müssen nicht abgesetzt werden.

Fazit

Sacubitril/Valsartan zeigte sich in der Zulassungsstudie überlegen gegenüber Enalapril in Bezug auf die Sterblichkeit und Hospitalisierungen. Inwiefern sich die Daten aus der Studie auf den klinischen Alltag übertragen lassen, wird sich in der nächsten Zeit zeigen.

Quelle

Prof. Dr. med. Michael Böhm, Homburg, Prof. Dr. med. Heydar Omran, Bonn, Dr. Rüdiger Merkel, Nürnberg; Einführungspressekonferenz „Entresto®: Der Durchbruch in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz“, veranstaltet von der Novartis Pharma GmbH am 2. Dezember 2015, München.

Literatur

1. Deutsche Herzstiftung e.V. (Herausgeber). 27. Deutscher Herzbericht 2015.
2. Fachinformation Entresto®. November 2015.
3. McMurray JJ et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Eur Heart J 2012; 33:1787-847.
4. McMurray JJ et al. Angiotensin-nephrylsin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014; 371:993-1004.

Dr. Maja M. Christ,
Stuttgart

Die Beiträge in der Rubrik Pressekonferenzen werden von freien Journalisten im Auftrag der Redaktion verfasst.

Die Herausgeber der Zeitschrift übernehmen keine Verantwortung für diesen Heftteil.

Prävention des kardioembolischen Insults bei Vorhofflimmern

Auch ältere Patienten profitieren von einem NOAK

Bei älteren Patienten mit Vorhofflimmern wird oft aus Angst vor Blutungen auf eine Antikoagulation verzichtet. Doch gerade bei solchen Patienten ist der absolute Nettonutzen bei Gabe eines Nicht-Vitamin-K-antagonistischen oralen Antikoagulans (NOAK) wie Edoxaban sogar größer, so das Fazit auf einem von der Firma Daiichi Sankyo im Rahmen der 60. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostasieforschung (GTH) in Münster veranstalteten Satellitensymposium.

Die am meisten gefürchtete Komplikation bei Patienten mit Vorhofflimmern ist der kardioembolische Insult. Jeder fünfte Schlaganfall wird durch Vorhofflimmern verursacht, und die Rhythmusstörung erhöht das Schlaganfallrisiko um das 5-Fache. Doch Vorhofflimmern ist vorwiegend eine Erkrankung des älteren Menschen, das heißt, die Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter. Zwei Drittel der Patienten mit Vorhofflimmern sind 75 Jahre und älter. Gleichzeitig nimmt die Häufigkeit der Antikoagulation bei betagten Patienten aus Angst vor Blutungen ab. Im Rahmen des Berliner Vorhofflimmern-Registers wurden Daten von 279 Vorhofflimmern-Patienten mit einem Alter von > 89 Jahren ausgewertet. Diese sehr alten Patienten hatten erwartungsgemäß einen relativ hohen CHA₂DS₂-VAsC-Score von 5, aber überraschenderweise einen relativ niedrigen HAS-BLED-Score von 3,1 (Kasten). Bei einer Beobachtungszeit von bis zu 17 Monaten erlitt jeder Dritte dieser alten Patienten einen Insult/eine transitorische ischämische Attacke (TIA) und 14% eine systemische Embolie. Diese Zahlen belegen, dass in dieser Altersgruppe das Risiko für einen Schlaganfall sehr hoch ist, aber auch das Blutungsrisiko steigt.

Prophylaktische Antikoagulation bei Vorhofflimmern: Klinische Scores

- Der CHA₂DS₂-VAsC-Score dient der Einschätzung des Schlaganfallrisikos (0 bis 9)
- Der HAS-BLED-Score hilft bei der Einschätzung des Blutungsrisikos (0 bis 9)

ENGAGE AF-TIMI 48-Studie: Edoxaban bietet mehr Sicherheit

Im Rahmen der Studie *ENGAGE AF-TIMI 48* (Effective anticoagulation with factor Xa next generation in atrial fibrillation) wurde der Faktor-Xa-Inhibitor Edoxaban (Lixiana®) in einem randomisierten ereignisgesteuerten Design mit dem Vitamin K-Antagonisten Warfarin bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit verglichen. Aufgenommen in diese multizentrische randomisierte Doppelblind-Studie – die größte und längste Studie zur Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern – wurden 21 105 Patienten mit einem nicht-valvulären Vorhofflimmern (Tab. 1). Dabei wurde Edoxaban in einer Dosierung von 60 mg oder 30 mg gegeben. Die niedrigere Dosierung wurde dann gewählt, wenn eines der folgenden Kriterien zum Zeitpunkt der Randomisierung oder im Studienverlauf erfüllt war: Creatinin-Clearance 30–50 ml/min, Körpergewicht ≤ 60 kg oder eine Komedikation mit einem P-Glykoprotein-Inhibitor wie Chinidin, Verapamil oder Dronedaron. Als primärer Wirksamkeitsendpunkt wurde die Zeit bis zum Eintreten eines Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie (SEE), als primärer Sicherheitsendpunkt eine schwere Blutung definiert. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 2,8 Jahre.

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass Edoxaban bei der Verhinderung eines Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie gleich wirksam ist wie Warfarin, aber ein günstigeres Sicherheitsprofil aufweist. Die jährliche Ereignisrate betrug unter 60 mg Edoxaban 1,18% im Vergleich zu 1,5% unter Warfarin (Hazard-Ratio [HR] 0,79; 95%-Kon-

Tab.1. Studiendesign von ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective anticoagulation with factor Xa next generation in atrial fibrillation) [1]

Erkrankung	Vorhofflimmern/Schlaganfallprävention
Studienziel	Wirksamkeit und Sicherheit von Edoxaban versus Warfarin
Studientyp/Phase	Interventionsstudie/Phase III
Studiendesign	Randomisiert, kontrolliert, doppelblind, doppel-Dummy, parallel, multizentrisch
Patientenanzahl	21 105
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Edoxaban 30 mg + Warfarin-Placebo; n=7034 • Edoxaban 60 mg + Warfarin-Placebo; n=7035 • Warfarin + Edoxaban-Placebo; n=7036
Primärer Endpunkt	Schlaganfälle und systemische embolische Ereignisse
Sponsor	Daiichi Sankyo
Studienregisternummer	NCT00781391 (ClinicalTrials.gov)

fidenzintervall [KI] 0,63–0,99; p<0,001 bezogen auf Nichtunterlegenheit) und unter 30 mg Edoxaban 1,61% im Vergleich zu 1,5% unter Warfarin (HR 1,07; 95%-KI 0,87–1,31; p=0,005 bezogen auf Nichtunterlegenheit). Das Risiko einer schweren Blutung wurde durch 60 mg Edoxaban im Vergleich zu Warfarin signifikant um relativ 20% (2,75% vs. 3,43% pro Jahr; HR 0,80; 95%-KI 0,71–0,91; p<0,001 bezogen auf Überlegenheit), durch 30 mg Edoxaban sogar signifikant um relativ 53% (1,61% vs. 3,43% pro Jahr; HR 0,47; 95%-KI 0,41–0,55; p<0,001 bezogen auf Überlegenheit) gesenkt [1].

Höherer absoluter Benefit

Mehr als 40% der Studienpatienten waren älter als 75 Jahre. Im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit profitierten diese älteren Patienten relativ gesehen in gleichem Maße von Edoxaban wie die bis zu 75-Jährigen. Da bei älteren Patienten das absolute Blutungsrisiko deutlich höher ist, war auch der absolute Benefit ausgeprägter. So konnte mit 60 mg Edoxaban das absolute Risiko einer größeren Blutung bei über 75-Jährigen um 2,6% reduziert werden, bei unter 65-Jährigen waren es absolut 1,1%. Die Risikoreduktion bei intrakraniellen Blutungen lag absolut bei 0,9% bei über 75-Jährigen im Vergleich zu 0,1% bei unter

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

65-Jährigen. Angesichts dieser Daten wird auch von geriatrischer Seite bei einem CHA₂DS₂-VASC-Score ≥ 2 selbst bei hohem Sturzrisiko eine Antikoagulation empfohlen. Wenn sowohl das Risiko für Blutungen als auch für Schlaganfälle hoch ist, so scheinen NOAKs wie Edoxaban einen größeren klinischen Nutzen zu haben als Warfarin. Bei Edoxaban ist eine Dosisreduktion in Abhängigkeit vom Alter nicht erforderlich.

PREFER-Register

Register-Studien sollen Einblicke in die aktuelle Behandlungssituation und auch eventuelle Veränderungen bei Patienten mit einer thromboembolischen Erkrankung ermöglichen. Für Patienten mit Vorhofflimmern wurde eine solche Registerstudie in sieben Ländern initiiert (*PREFER in AF*; Prevention of thromboembolic events – Eu-

ropean registry in atrial fibrillation). Von den 8395 Patienten, die von 2014 bis 2015 in das Register aufgenommen wurden, erhielten 38% der Patienten mit einem Alter zwischen 65 und 74 Jahren und 44% der über 75-jährigen Patienten ein NOAK. Insgesamt nahm der Anteil der Patienten, die trotz bestehender Indikation keine orale Antikoagulation erhielten, ab. Er liegt aber weiterhin bei rund 20%.

Fazit

Zwei Drittel der Patienten mit Vorhofflimmern sind 75 Jahre und älter. Bei diesen älteren Patienten ist das Risiko für thromboembolische Komplikationen und bedeutsame Therapie-assoziierte Blutungskomplikationen höher als bei Patienten <75 Jahre. Ältere Patienten scheinen sowohl hinsichtlich Wirksamkeit als auch Si-

cherheit besonders von den neuen oralen Antikoagulanzen wie Edoxaban zu profitieren. Eine altersabhängige Dosisreduktion ist bei Edoxaban nicht erforderlich.

Quelle

Prof. Viola Hach-Wunderle, Frankfurt a.M., Prof. Wilhelm Haverkamp, Berlin, Prof. Dietmar Trenk, Bad Krozingen, Prof. Paulus Kirchhof, Birmingham, Prof. Wolfgang Korte, St. Gallen; Satelliten-symposium „Einfache und sichere Antikoagulation: Geht das?“ veranstaltet von Daiichi Sankyo im Rahmen der 60. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), Münster, 17.–20. Februar 2016.

Literatur

1. Giugliano R, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093–104.

*Dr. Peter Stiefelwagen,
Hachenburg*

Therapie der Hämophilie A

Neues Faktor-VIII-Präparat erlaubt patientenindividuelle Dosierung

Die Hämophilie A erfordert eine lebenslange Ersatztherapie mit dem fehlenden Gerinnungsfaktor VIII. Mit Kovaltry® (Octocog alfa) steht ein neues rekombinantes Faktor-VIII-Präparat zur Verfügung, das eine patientenindividuelle Dosierung und Flexibilität bei der Blutungsprophylaxe ermöglicht, so das Fazit einer von Bayer Vital GmbH veranstalteten Pressekonferenz.

Die Ziele der Hämophilietherapie sind die Behandlung und Verhinderung von Blutungen und somit insbesondere die Vermeidung von Gelenkschäden. In entsprechenden Studien konnte gezeigt werden, dass im Hinblick auf diese Therapieziele die prophylaktische Therapie einer Bedarfsbehandlung deutlich überlegen ist. Insgesamt korreliert die Blutungsrate mit dem Faktor-VIII-Spiegel. Bei der Substitution wird ein Zielspiegel von über 1% des Normwerts angestrebt. Je häufiger der Wert unter 1% liegt, umso mehr Blutungen treten auf.

Innovativer Herstellungsprozess

Kovaltry® ist ein neues, gentechnisch hergestelltes Faktor-VIII-Präparat. Es kombiniert die identische Aminosäuresequenz von Kogenate® beziehungsweise Kogenate® Bayer mit

einem innovativen Herstellungsprozess. Durch Koexpression von Heat Shock Protein 70 kommt es zu einer besonders effizienten Aufreinigung und somit zu einer hohen Anreicherung von funktionsfähigem rekombinanten Faktor VIII. Das Protein wird komplexer glykosyliert und somit besser geschützt, was die (je nach Messverfahren) um 10 bis 15% verlängerte Halbwertszeit erklären könnte.

Sicher, wirksam und verträglich

Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit des Gerinnungsfaktors wurden im LEOPOLD-Studienprogramm (Long-term-efficacy open-label program in severe hemophilia A disease) sowohl bei Kindern und Jugendlichen als auch bei Erwachsenen untersucht. Im Rahmen der LEOPOLD-I-Studie wurde Kovaltry® bei der Prophylaxe

zwei- oder dreimal wöchentlich bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit mit Kogenate® Bayer verglichen. Dabei erwies sich das neue Präparat als nicht unterlegen [1]. In der LEOPOLD-II-Studie (Tab. 1), einer randomisierten offenen Phase-II/III-Studie, konnte die Überlegenheit der Prophylaxe gegenüber der Bedarfsbehandlung nachgewiesen werden. Durch die Prophylaxe konnte die mediane Blutungsrate um 97% reduziert werden [2]. In der Phase-III-LEOPOLD-Kid-Studie konnte auch bei vorbehandelten Jungen bis zu

Tab. 1. LEOPOLD II [www.clinicaltrials.gov]

Erkrankung	Hämophilie A
Studienziel	Vergleich Bedarfs- therapie vs. Prophylaxe bei der Behandlung mit Kovaltry®
Studientyp/-phase	Interventionsstudie/ Phase II/III
Studiendesign	Randomisiert, cross-over, open-Label
Patienten	80
Intervention	• Bedarfs- therapie • Prophylaxe (verschiedene Dosie- rungen)
Primärer Endpunkt	Blutungsrate
Sponsor	Bayer
Studienregisternummer	NCT01233258 (ClinicalTrials.gov)

zwölf Jahren mit Hämophilie A die Verträglichkeit und Wirksamkeit des rekombinanten Faktor-VIII-Präparats bei der Prävention und Behandlungen von Blutungen belegt werden [3]. In weiteren Studien wurde die Hämostase im Rahmen von Operationen als gut oder exzellent beurteilt. Bei keinem der vorbehandelten Patienten entwickelten sich Hemmkörper.

Fazit

Mit Kovaltry® steht ein neues rekombinantes Faktor-VIII-Präparat zur Verfügung. Dabei handelt es sich um ein Präparat mit verbesserten pharmakokinetischen Eigenschaften dank eines innovativen Herstellungsverfahrens. In einem umfangreichen Studienprogramm konnte die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit des Präparats dokumentiert werden.

Quelle

Prof. Andreas Tiede, Hannover, Dr. Christoph Königs, Frankfurt/M.; Pressekonferenz „Hämophilie-A-Therapie im Zeichen des Vertrauens“, veranstaltet von Bayer Vital GmbH, Frankfurt/M., 15. März 2016.

Literatur

1. Saxena K, et al. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of BAY 81-8973, a full-length plasma-protein-free recombinant factor VIII product: results from the LEOPOLD trial. *J Thromb Haemost* 2013;11(S2):290-1019, PB 4.37-2.
2. Kavakli K, et al. Prophylaxis vs. on-demand treatment with BAY 81-8973, a full-length plasma protein-free recombinant factor VIII product: results from a randomized trial (LEOPOLD II). *J Thromb Haemost* 2015;13:360-9.
3. Ljung R, et al. BAY 81-8973 safety and efficacy for prophylaxis and treatment of bleeds in previously treated children with severe haemophilia A: results of the LEOPOLD Kids Trial. *Haemophilia* published online December 9, 2015; doi: 10.1111/hae. 12866. [Epub ahead of print].

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Hypercholesterinämie

Alirocumab als Alternative zur Zielwerterreichung?

HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine) sind das Mittel der ersten Wahl, wenn ein Hypercholesterinämie-Patient seinen Zielwert nicht allein mit Diät und körperlicher Aktivität erreicht. Lässt sich ein Hochrisikopatient mit Statinen nicht einstellen, kann die Anwendung des Inhibitors der Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) Alirocumab eine Alternative darstellen. Für welche Patientengruppen Alirocumab infrage kommt, diskutierten Experten im März 2016 auf einer von Sanofi veranstalteten Pressekonferenz in München.

Erhöhte Serum-Konzentrationen des Low-Density-Lipoprotein-Cholesterols (LDL-C) sind ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen. Eine Senkung des LDL-C-Spiegels um 40 mg/dl bewirkt eine Senkung der kardiovaskulär bedingten Sterblichkeit und der kardiovaskulären Morbidität um 22% [1]. Inzwischen sind einige genetische Mutationen bekannt, die den LDL-C-Spiegel erhöhen oder erniedrigen [3]. Menschen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie weisen von Beginn ihres Lebens an ein erhöhtes LDL-C auf. Sie sind prädisponiert, frühzeitig kardiovaskuläre Erkrankungen zu entwickeln.

Hochrisikopatienten: Nur jeder fünfte auf Zielwert < 70 mg/dl

Laut den europäischen Leitlinien [1] beträgt der Zielwert für Hochrisikopatienten < 70 mg/dl LDL-C (Kasten). Im Alltag erreichen jedoch nur wenige Hochrisikopatienten tatsächlich diesen Zielwert, wie eine Auswertung von Gitt et al. ergab [5]: Bei 80% der untersuchten Patienten war der LDL-C-Wert oberhalb von 70 mg/dl. Ein Großteil der Patienten lag zwar immerhin in einem Bereich von 70 bis 80 mg/dl, mehr als jeder zehnte Patient wies jedoch Serumkonzentrationen von > 100 mg/dl LDL-C auf [5]. Oft lässt sich der LDL-C-Spiegel mit höheren Dosen potenter Statine wie Ator-

vastatin oder Rosuvastatin (Crestor®) oder mit einer Kombination von einem Statin mit Ezetimib (Ezetrol®) senken. Dennoch gibt es Patienten, die ihren Zielwert unter Standardtherapie nicht erreichen werden.

Mit PCSK9-Inhibitoren lässt sich LDL-C weiter senken

Das Enzym PCSK9 reguliert die Anzahl der LDL-Rezeptoren auf der Leberzelloberfläche. Wird PCSK9 gehemmt, erhöht sich die Verfügbarkeit der LDL-Rezeptoren. Als Folge sinkt der LDL-C-Spiegel. 2015 wurden die ersten beiden monoklonalen Anti-PCSK9-Antikörper zugelassen, darunter Alirocumab (Praluent®).

Alirocumab ist begleitend zu einer Diät zur Behandlung von Erwachsenen angezeigt [2]:

- Bei primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht familiär)
- Bei gemischter Dyslipidämie in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien, wenn sich mit maximal verträglicher Statindosis die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen lassen
- Bei gemischter Dyslipidämie als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien, wenn ein Patient Statine nicht verträgt

Basis für die Zulassung waren zehn Phase-III-Studien des ODYSSEY-Studienprogramms, in denen Alirocumab mit Placebo oder Ezetimib getestet wurde – jeweils zusammen mit der maximalverträglichen Statindosis. Unter Alirocumab konnte die LDL-C-Serumkonzentration im Durchschnitt auf

LDL-Cholesterol: Zielwerte der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) [1]

- Ohne hohes Risiko: < 115 mg/dl
- Hohes Risiko: < 100 mg/dl
- Hochrisikopatienten: < 70 mg/dl

die Hälfte des Ausgangswerts gesenkt werden.

Auch für Diabetiker ist Alirocumab geeignet, wie Subgruppenanalysen ergaben: Der Antikörper wirkte bei Patienten mit Diabetes mellitus genauso wie bei Patienten ohne Diabetes. Der HbA_{1c}-Wert wurde nicht beeinflusst [4].

Statinunverträglichkeit wird überschätzt

In der Studie *ODYSSEY ALTERNATIVE* wurde der Effekt von Alirocumab bei Patienten mit Statinunverträglichkeit untersucht. Die US-amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde FDA hatte gefordert, einen Studienarm mit 20 mg Atavrostatin aufzunehmen. Interessanterweise zeigte sich, dass drei Viertel der Patienten, die angeblich eine Statinunverträglichkeit hatten, Atavrostatin gut vertrugen [6]. Klagt ein Patient über Beschwerden, sollten daher immer auch weitere Arzneimittel oder Erkrankungen mitberücksichtigt werden.

Derzeit laufen weitere Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Alirocumab, insbesondere im Hinblick auf die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse.

Fazit

Bevor ein Hypercholesterinämie-Patient auf Alirocumab umgestellt wird, sollte versucht werden, den LDL-C-Zielwert mit der Standardtherapie zu erreichen. Erst wenn sich der Zielwert mit Statinen in

der maximal verträglichen Dosis nicht erreichen lässt, ist die Gabe eines Antikörpers wie Alirocumab angezeigt. Für diese Patienten kann er jedoch eine sinnvolle Alternative darstellen. Ob sich unter Alirocumab die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse reduzieren lässt, muss sich anhand der laufenden Studien zeigen.

Frühe Nutzenbewertung

Im Februar 2016 hatte das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mitgeteilt, dass für Alirocumab kein Zusatznutzen gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien belegt werden konnte. Grund für diese Entscheidung waren laut IQWiG falsche Patientenpopulationen und Vergleichstherapien sowie zu kurze Studien, um den Zusatznutzen bewerten zu können. Die Beschlussfassung des Gemeinsamen Bundesausschusses wird für Mai 2016 erwartet. Es bleibt abzuwarten, ob Daten aus den noch laufenden Studien diese Entscheidung ändern werden. Derzeit belaufen sich die Jahrestherapiekosten pro Patient auf ca. 8900 EUR (Dosierung: 75 mg bzw. 150 mg Alirocumab alle zwei Wochen).

Quelle

Dr. med. Anselm Gitt, Ludwigshafen, Prof. Dr. med. Klaus Parhofer, München, Dr. med. Anja Vogt, München; Pressekonferenz „Campus Odyssey: Meet the unmet need – Alirocumab als Therapieoption für kardiovaskuläre Hochrisikopatienten mit unkontrollierbarem LDL-Cholesterin“, München, 15. März 2016, veranstaltet von Sanofi.

Literatur

1. European association for cardiovascular prevention & rehabilitation, Reiner Z, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769–818.
2. Fachinformation Praluent®, Stand Sept. 2015.
3. Ference BA, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2631–9.
4. Ginsberg HN, et al. Efficacy and safety of alirocumab: Pooled Analyses of 1051 individuals with diabetes mellitus from five placebo-controlled phase 3 studies of at least 52 weeks duration. *AHA* 2015. Vortrag, Abstract 534.
5. Gitt AK, et al. Statin treated patients at very high cardiovascular risk: Are the majority close to LDL-C <70 mg/dl? *Eur Heart J* 2014;35:suppl 1; Abstract 3819.
6. Moriarty PM, et al. Efficacy and safety of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, in statin-intolerant patients: Design and rationale of ODYSSEY ALTERNATIVE, a randomized phase 3 trial. *J Clin Lipidol.* 2014;8:554–61.

Dr. Maja M. Christ,
Stuttgart

Es stand in der AMT



Inhibitoren der Propeptidase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) Arzneimitteltherapie 2015;33:371–8.

Diesen Beitrag finden Sie als Abonnent auch auf der **AMT-Website** www.arzneimitteltherapie.de!

Die Arzneimitteltherapie im Arzneimittelinformations-Portal DrugBase

<http://www.drugbase.de>

Inhalte der *Arzneimitteltherapie* zurückgehend bis 2005

Übergreifende Suchfunktion für die dort zusammengefassten Datenbanken

Humane Papillomviren (HPV)

Neunfach-Impfstoff ist Vierfach-Impfstoff nicht unterlegen

Humane Papillomviren des Hochrisiko-Typs sind an der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen im Anogenital- und Oropharynx-Bereich beteiligt. Die bisher zur Verfügung stehenden Impfstoffe richteten sich gegen zwei Hochrisiko-Typen, einer zudem gegen zwei Niedrigrisiko-HPV-Typen – und somit auch gegen Genitalwarzen. Ab sofort steht in Deutschland ein nonavalenter HPV-Impfstoff zur Verfügung. Er soll die Schutzwirkung in Bezug auf Zervixkarzinome auf 90 % erhöhen, wie auf einer in Frankfurt von Sanofi Pasteur MSD veranstalteten Fachpressekonferenz bekannt gegeben wurde.

 Mit einem Kommentar von Dr. Maja M. Christ, Stuttgart

Dass humane Papillomviren maßgeblich an der Entstehung von Zervixkarzinomen beteiligt sind, ist seit längerem bekannt. Inzwischen weiß man auch, dass Hochrisiko-HPV-Typen Karzinome an Anus, Penis, Vulva und Vagina und im Oropharynx-Bereich begünstigen. In Deutschland wird die HPV-Impfung seit 2007 von der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO) empfohlen. Nach

anfangs noch hoher Impftrate hatten 2013 allerdings nur 40% der 17-jährigen Mädchen in Deutschland einen vollständigen Impfschutz [3].

Die bisher verwendeten HPV-Impfstoffe (Cervarix® und Gardasil®) richten sich gegen die zwei häufigsten onkogenen HPV-Typen HPV 16 und 18. Diese werden für etwa 70% der Zervixkarzinom-Erkrankungen verantwortlich gemacht. Die zunächst empfohlenen drei Impfdosen bei 12- bis 17-jährigen Mädchen wurden inzwischen – je nach verwendetem Impfstoff – für Mädchen von 9 bis 13 beziehungsweise von 9 bis 14 Jahren auf zwei Impfdosen im Abstand von sechs Monaten reduziert [4]. Experten erhoffen sich, so eine höhere Durchimpfungsrate zu erreichen.

Tab. 1. Wirksamkeit und Sicherheit des Neunfach-HPV-Impfstoffs: Studiendesign [nach 2]

Erkrankung	Durch HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 oder 58 verursachte Vorstufen maligner Läsionen und Karzinome an Zervix, Vulva, Vagina und Anus sowie Condylomata acuminata
Studienziel	Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität des Neunfach- im Vergleich zum Vierfach-HPV-Impfstoff
Studientyp/-phase	Interventionsstudie/Phase-IIb/III
Studiendesign	Randomisiert, international, parallel, doppelblind
Teilnehmer	14 215 Frauen zwischen 16 und 26 Jahren
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Neunfach-HPV-Impfstoff (n=7106) • Vierfach-HPV-Impfstoff (n=7109)
Primärer Endpunkt	Kombinierte Inzidenz von durch HPV 31, 33, 45, 52 oder 58 verursachten Erkrankungen, HPV-Titer, unerwünschte Wirkungen, weitere
Sponsor	MSD
Register-Nr.	NCT00543543

Zusammensetzung des neuen HPV-Impfstoffs

Der erweiterte HPV-Impfstoff enthält L1-Protein in Form virusähnlicher Partikel gegen HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 und 58. Aufgrund der erhöhten Konkurrenz der einzelnen Komponenten wurde die Konzentration der gegen HPV 6, 11, 16 und 18 gerichteten Proteine gegenüber dem Vierfach-Impfstoff teilweise erhöht (Kasten). Außerdem enthält der neue Impfstoff mehr Adjuvans (500 µg statt 225 µg amorphes Aluminiumhydroxyphosphatsulfat pro 0,5 ml).

Neunfach-HPV-Impfstoff nicht unterlegen

In der zulassungsrelevanten Studie wurden Wirksamkeit, Sicherheit

Neunfach-HPV-Impfstoff:

Zusammensetzung einer 0,5-ml-Dosis [1]

- 30 µg HPV-Typ 6 L1-Protein (zuvor 20 µg)
- 40 µg HPV-Typ 11 L1-Protein (wie bisher)
- 60 µg HPV-Typ 16 L1-Protein (zuvor 40 µg)
- 40 µg HPV-Typ 18 L1-Protein (zuvor 20 µg)
- 20 µg HPV-Typ 31 L1-Protein
- 20 µg HPV-Typ 33 L1-Protein
- 20 µg HPV-Typ 45 L1-Protein
- 20 µg HPV-Typ 52 L1-Protein
- 20 µg HPV-Typ 58 L1-Protein
- 500 µg amorphes Aluminiumhydroxyphosphatsulfat als Adjuvans (zuvor 225 µg)

und Immunogenität des Neunfach-Impfstoffs im Vergleich zum Vierfach-Impfstoff untersucht (Tab. 1) [2]. In der Studie erhielten die Teilnehmerinnen die Impfung noch nach dem Dreifachschema.

Die Wirksamkeit des Neunfach-Impfstoffs in der Per-Protokoll-Gruppe gegenüber zervikalen, vaginalen und vulvären Präkanzerosen, verursacht durch die HPV-Typen 31, 33, 45, 52 oder 58, betrug 97,4% (95%-Konfidenzintervall [KI]: 85,0; 99,9) [1]. Eine von 6016 mit drei Dosen Neunfach-Impfstoff geimpften Frauen entwickelte eine mit HPV 31, 33, 45, 52 oder 58 assoziierte Erkrankung. In der Vergleichsgruppe erkrankten 38 von 6017 Frauen (Tab. 2).

Die Immunogenität gegenüber den HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 war einen Monat nach der dritten Impfdosis der des Vierfach-Impfstoffs nicht unterlegen. Vergleicht man die HPV-Antikörperkonzentrationen zwischen beiden Impfstoffen, ergeben sich keine signifikanten Unterschiede für den geometrischen Mittelwert (das Mittel der Logarithmen der letzten positiven Verdünnung des Serums): Das Verhältnis zwischen Neunfach- und Vierfach-Impfstoff betrug 1,02, 0,80, 0,99 und 1,19 für HPV 6, 11, 16 und 18 (jeweils $p < 0,001$ für Nichtunterlegenheit). Gegenüber weiteren HPV-Typen, die nicht im Impfstoff berücksichtigt sind, zeigte sich keine Schutzwirkung.

Die Rate klinisch unerwünschter Ereignisse war in beiden Impfstoffgruppen ähnlich. Nebenwirkungen an der Injektionsstelle traten häufiger in der Gruppe mit dem Neunfach-Impfstoff auf (90,7% vs. 84,9%); am häufigsten

Tab. 2. Wirksamkeit des Neunfach-HPV-Impfstoffs gegen HPV 31, 33, 45, 52 und 58¹ [nach 1]

Endpunkt, jeweils assoziiert mit HPV 31, 33, 45, 52 oder 58	Neunfach-HPV-Impfstoff (N=7099)		Vierfach-HPV-Impfstoff (N=7105)		Wirksamkeit [%] (95%-KI)
	n	Anzahl der Fälle ²	n	Anzahl der Fälle ²	
CIN 2/3, AIS, Zervixkarzinom, VIN 2/3, ValN 2/3, Vulvakarzinom, Vaginalkarzinom	6016	1	6017	38	97,4 (85,0–99,9)
Persistierende Infektion ≥6 Monat	5941	41	5955	946	96,0 (94,6–97,1)
Persistierende Infektion ≥12 Monate	5941	23	5955	657	96,7 (95,1–97,9)
Auffälliger Pap-Test	5883	37	5882	506	92,9 (90,2–95,1)
Zervix: Operative therapeutische Maßnahme	6013	4	6014	41	90,2 (75,0–96,8)

¹ Probanden mit drei Impfungen innerhalb eines Jahres nach Einschluss in die Studie, ohne größere Prüfplanverletzungen, vor der 1. Dosis und bis einen Monat nach der 3. Dosis (Monat 7) negativ für den/die relevanten HPV-Typ(en) (Typ 31, 33, 45, 52 und 58)

² Anzahl Probanden mit mindestens einer Folgeuntersuchung nach Monat 7

AIS: Adenocarcinoma in situ; CIN: intraepitheliale Neoplasie der Zervix; HPV: humanes Papillomvirus; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der in die betreffende Gruppe randomisierten Probanden mit mindestens einer Injektion; n: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Probanden; Pap: Papanicolaou; ValN: intraepitheliale Neoplasie der Vagina; VIN: intraepitheliale Neoplasie der Vulva

waren Schmerzen, Schwellungen, Erythem und Pruritus. Sehr häufig berichteten die Teilnehmerinnen zudem über Kopfschmerzen (14,6% vs. 13,7%).

Geht man davon aus, dass durch Verhindern der zugrundeliegenden HPV-Infektionen ein Schutz vor den assoziierten Erkrankungen besteht, ergibt sich mit dem Neunfach-Impfstoff beispielsweise ein Schutz von 90% vor Genitalwarzen, 75–85% vor hochgradigen intraepithelialen Neoplasien der Zervix, 90% vor Zervixkarzinomen, 85–90% der mit HPV assoziierten Vulvakarzinome und 90–95% der HPV-assoziierten Analkarzinome [1].

Immunobridging-Studie: Wirksamkeitsnachweis für 9- bis 15-Jährige

Mithilfe einer „Immunobridging“-Studie sollen Ergebnisse einer (in der Regel groß angelegten) Wirksamkeitsstudie zu einem Impfstoff von der untersuchten Population auf andere Populationen übertragen werden. Voraussetzung für die Übertragbarkeit der Immunogenitätsdaten ist, dass die Immunantwort mit der durch den Impfstoff induzierten Immunität korreliert. Um die Wirksamkeit auch für Mädchen und Jungen im Alter von 9 bis 15 Jahren zu zeigen, führten van Damme et al. eine solche Immunobridging-

Studie durch [5]. Sie konnten für alle neun HPV-Typen Nichtunterlegenheit nachweisen, sowohl für Mädchen als auch für Jungen ($p < 0,001$).

In einer bislang noch nicht veröffentlichten Immunobridging-Studie (Protokoll V503-010) zeigte sich außerdem das Zwei-Dosis-Schema dem Drei-Dosis-Schema in Bezug auf Sicherheit und Immunogenität nicht unterlegen ($p < 0,001$). Somit kann der Impfstoff in Zukunft ebenfalls mit zwei Dosen angeboten werden.

Fazit

Der neu verfügbare Neunfach-HPV-Impfstoff zeigte in der Zulassungsstudie eine gute Wirksamkeit gegenüber HPV 31, 33, 45, 52 und 58. Gegenüber HPV 6, 11, 16 und 18 war er dem Vierfach-Impfstoff nicht unterlegen. Das Sicherheitsprofil entsprach dem des Vierfach-Impfstoffs.

Kommentar

Vor gut 50 Jahren war das Zervixkarzinom die häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland. Inzwischen ist es auf Platz zwölf der häufigsten Krebserkrankungen bei Frauen zurückgefallen: Der Einführung des gesetzlichen Früherkennungsprogramms ist es zu verdanken, dass Dysplasien in

der Regel so früh erkannt werden, dass eine operative Entfernung meist gut möglich ist.

Mit der HPV-Impfung steht seit einigen Jahren eine in der Regel gut verträgliche Option zur Verfügung, bereits die zugrundeliegende HPV-Infektion zu verhindern: Seit der Einführung der HPV-Impfung ging die Häufigkeit operativer Eingriffe am Gebärmutterhals zurück. Wie sich die Impfung letztendlich auf die Krebsraten auswirkt, muss sich in den kommenden Jahren zeigen – noch sind die Beobachtungszeiträume für endgültige Aussagen nicht ausreichend.

Da die HPV-Impfstoffe nur präventiv wirken und keine bestehenden Infektionen heilen können, ist es zu begrüßen, dass das empfohlene Impfalter vorgezogen wurde und nun deutlich vor dem Beginn der sexuellen Aktivität liegt. Im Gegensatz zu den USA oder Australien wird die Impfung in Deutschland (mit Ausnahme von Sachsen) bisher nur für Mädchen empfohlen – zugelassen ist der Neunfach-Impfstoff jedoch auch für Jungen und Männer. Es ist hoffentlich nur eine Frage der Zeit, bis die STIKO die Impfung geschlechterübergreifend empfiehlt. Bisher sind Jungen ausschließlich über die Herdenimmunität vor HPV-bedingten (Krebs-)Erkrankungen geschützt, was eine ausreichende Durchimpfungsrate der Mädchen voraussetzt.

Quelle

Prof. Dr. Peter Hillemanns, Hannover, Dr. Christoph Bornhöft, Benschheim-Auerbach; Fachpressekonferenz „Prävention vor 9 HPV-Typen mit Gardasil®9, veranstaltet von Sanofi Pasteur MSD, Frankfurt/M., 16. März 2016.

Literatur

1. Fachinformation Gardasil® 9, Stand Juni 2015.
2. Joura EA, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med* 2015;372:711–23.
3. Rieck T, et al. HPV-Impfquoten im Regionalvergleich: Eine Sekundärdatenanalyse aus der KV-Impfsurveillance. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi), Versorgungsatlas-Bericht Nr. 16/01. Berlin, 2016.
4. Robert Koch-Institut (Herausgeber). Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* 2015;34.
5. Van Damme P, et al. Immunogenicity and safety of a 9-valent HPV vaccine. *Pediatrics* 2015;136:e28–e39.

Dr. Maja M. Christ, Stuttgart

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

■ **Pitolisant** (Wakix, Bioprojekt Pharma) bei Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie (siehe Notizen Nr. 1-2/2016)

Zulassungsempfehlung für Daratumumab (Darzalex, Janssen-Cilag): Der monoklonale Antikörper soll zugelassen werden zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die bereits mit einem Proteasominhibitor und einer immunmodulatorischen Therapie behandelt wurden, deren Erkrankung aber trotzdem fortgeschritten ist. Die Wirkung beruht auf einer Aktivierung des körpereigenen Immunsystems gegen die Tumorzellen. Daratumumab hatte 2013 Orphan-Drug-Status erhalten und wurde nun in einem beschleunigten Zulassungsverfahren behandelt („accelerated assessment program“).

Mitteilung der EMA vom 1.4.2016

Zulassungsempfehlung für neue Gentherapie (Strimvelis, GSK): Die Gentherapie soll als Orphan-Drug zur Behandlung von Kindern mit schwerem Adenosin-Desaminase-Mangel mit Immunschwäche (ADA-SCID), einer angeborenen schweren Immunschwäche aufgrund eines Adenosin-Desaminase(ADA)-Mangels, zugelassen werden, für die kein Stammzellspender zur Verfügung steht. Infrage kommt in der Regel nur ein genetisch passendes Geschwisterkind. Bei der sehr seltenen Immunkrankheit kann der Körper toxisches Desoxyadenosin nicht abbauen, welches sich anreichert und die für die Immunabwehr essenziellen Lymphozyten zerstört. Strimvelis wird aus den unreifen Knochenmarkzellen des Patienten produziert, in die das normale Adenosin-Desaminase-Gen eingebaut wird. Wenn diese Zellen dem Patienten wieder injiziert werden, können sich die verschiedenen Blut- und Immunzellen entwickeln. Man hofft, dass der Patient so die lebenslang anhaltende Fähigkeit erhält, Lymphozyten zu produzieren, die Infektionen abwehren können.

Mitteilung der EMA vom 1.4.2016

Zulassungsempfehlung für Influenzaimpfstoff im Falle einer Pandemie (Pande-

mic influenza vaccine H5N1 MedImmune, MedImmune): Der gegen H5N1 gerichtete Impfstoff soll im Falle einer offiziell erklärten Influenza-Pandemie bei Kindern ab 12 Monaten und Jugendlichen bis zu 18 Jahren in Abstimmung mit den offiziellen Empfehlungen angewendet werden.

Mitteilung der EMA vom 1.4.2016

Zulassungsempfehlung für Migalastat (Galafold, Amicus Therapeutics): Migalastat soll als erste orale Therapie zugelassen werden zur Langzeitbehandlung erwachsener oder jugendlicher Patienten (ab 16 Jahre) mit bestätigter Diagnose der Fabry-Krankheit, einem Alpha-Galactosidase-Mangel. Voraussetzung ist, dass bestimmte beeinflussbare Mutationen vorliegen. Migalastat wirkt als pharmakologisches Chaperon, das heißt, es bindet an das fehlerhaft gefaltete Enzym, wodurch die Proteinfaltung in Richtung der richtigen Konformation verschoben wird. Das Enzym kann so an seinen Bestimmungsort gelangen und seine Funktion ausüben. Geeignet ist der neue Wirkstoff für Patienten mit entsprechend beeinflussbaren Mutationen.

Mitteilung der EMA vom 1.4.2016

Zulassungserweiterung für Adalimumab (Humira, AbbVie): Der TNF-alpha-Inhibitor soll zukünftig auch bei mittelschwerer aktiver Crohn-Krankheit bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren eingesetzt werden, die inadäquat auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben, einschließlich Ernährungstherapie und Glucocorticoiden und/oder einem Immunmodulator, oder die diese Therapien nicht vertragen oder Kontraindikationen aufweisen. Bisher war Adalimumab bei Kindern nur bei schwerem Morbus Crohn zugelassen.

Mitteilung der EMA vom 1.4.2016

Zulassungserweiterung für Eribulin (Halaven, Eisai): Das Zytostatikum soll zukünftig auch für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem Liposarkom eingesetzt werden können, die zuvor eine Anthracyclin-haltige Therapie für ihre fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben. Bisher wird Eribulin bei Brustkrebs eingesetzt.

Mitteilung der EMA vom 1.4.2016

In dieser Rubrik werden wichtige aktuelle Meldungen nationaler und internationaler Arzneimittelbehörden zusammengefasst, die bis Redaktionsschluss vorliegen. Berücksichtigt werden Meldungen folgender Institutionen:

EMA www.ema.europa.eu

Die European Medicines Agency (EMA) ist für die zentrale Zulassung und Risikobewertung von Arzneimitteln in Europa zuständig. Die vorbereitende wissenschaftliche Evaluation erfolgt für Humanarzneimittel durch das **CHMP** (Committee for Medicinal Products for Human Use), bei Arzneimitteln für seltene Erkrankungen durch das **COMP** (Committee for Orphan Medicinal Products). Das **PRAC** (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) ist für die Risikobewertung von Arzneimitteln, die in mehr als einem Mitgliedsstaat zugelassen sind, zuständig.

FDA www.fda.gov

Die US Food & Drug Administration (FDA) ist die US-amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde.

BfArM www.bfarm.de

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ist eine selbstständige Bundesoberbehörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit und u. a. zuständig für Zulassung und Pharmakovigilanz in Deutschland.

AkdÄ www.akdae.de

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bietet unter anderem unabhängige aktuelle neue Risikoinformationen zu Arzneimitteln (z. B. Risikobekanntgaben, Rote-Hand-Briefe).

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

erstellt Gutachten, auf deren Basis der **Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)** den Zusatznutzen eines Arzneimittels gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) überprüft.

Zulassungserweiterung für Nivolumab (Opdivo, BMS) bei Melanom: Es kann nun auch in Kombination mit Ipilimumab bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom eingesetzt werden. Die EMA fügt hinzu: Im Vergleich zur Monotherapie ist ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens in Kombination mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Expression des Liganden 1 des Programmed-Cell-Death-1-Proteins (PD-L1) etabliert.

Mitteilung der EMA vom 1.4.2016

Überprüfung wegen Nebenwirkungen für Idelalisib (Zydelig, Gilead): Idelalisib ist in der EU für die Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie und des follikulären Lymphoms zugelassen. In klinischen Studien, in denen Idelalisib meist in Kombination mit anderen Krebstherapeutika eingesetzt wurde,

kam es zu einer erhöhten Rate schwerer unerwünschter Wirkungen, meist Infektionen, bis hin zu Todesfällen. Die EMA wird die Daten nun prüfen, um festzustellen, ob die Befunde für die zugelassenen Indikationen Konsequenzen haben.

Mitteilung der EMA vom 11.3.2016

Zulassungsänderung für Paliperidonpalmitat (Paliperidon Janssen bzw. Trevicta, Janssen): Das Depot-Neuroleptikum wird zukünftig unter dem Namen Trevicta in den Dosierungen 175 mg, 263 mg, 350 mg und 525 mg als 3-Monatsinjektion zur Verfügung stehen. Indiziert ist die Therapie für die Erhaltungstherapie von Schizophrenie bei erwachsenen Patienten, die unter einer einmal monatlichen Paliperidonpalmitat-Injektion (Xeplion, Janssen) klinisch stabil sind.

Mitteilung der EMA vom 1.4.2016

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für Albutrepenonacog alfa (Idelvion, CSL Behring): Das rekombinante Gerinnungsfaktor-IX-Albumin-Fusionsprotein wurde für die Anwendung bei Kindern und Erwachsenen mit Hämophilie B zugelassen.

Mitteilung der FDA vom 4.3.2016

Zulassung für Ixekizumab (Taltz, Lilly): Der monoklonale Antikörper wurde als Injektion zur Behandlung von Erwachsenen mit mäßig schwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zugelassen, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind. Ixekizumab hemmt Interleukin (IL) 17A und IL17A/F, wodurch Keratinozytenaktivierung und -proliferation gehemmt werden.

Mitteilung der FDA vom 22.3.2016

Zulassung für Obiltoximab (Anthim, Elusys): Der monoklonale Antikörper wurde in Kombination mit Antibiotika als Injektion zur Behandlung von Anthrax-Infektionen durch Inhalation von Anthrax-Sporen zugelassen. Er kann auch zur Prophylaxe eingesetzt werden, wenn alternative Therapien nicht verfügbar oder nicht anwendbar sind.

Der Antikörper kann das von Bacillus anthracis produzierte Toxin neutralisieren. Die FDA hat den Antikörper

aufgrund von Ergebnissen aus Tierexperimenten zugelassen. Dies ist dann möglich, wenn entsprechende Studien am Menschen nicht machbar oder unethisch sind. Die Sicherheit wurde an 320 freiwilligen gesunden Personen untersucht.

Mitteilung der FDA vom 21.3.2016

Zulassung für Reslizumab (Cinqair, Teva): Der Interleukin-5-Antagonist wurde in Kombination mit anderen Antiasthmatica für die Erhaltungstherapie bei Patienten ab 18 Jahren mit schwerem Asthma, die trotz Therapie schwere Exazerbationen erleiden, zugelassen. Die Applikation erfolgt alle vier Wochen intravenös als Infusion. Der monoklonale Antikörper verringert die Häufigkeit von Asthmaanfällen, indem die Zahl von Eosinophilen im Blut reduziert wird.

Mitteilung der FDA vom 23.3.2016

Zulassungserweiterung für Crizotinib (Xalkori, Pfizer): Es kann nun auch zur Behandlung bei NSCLC eingesetzt werden, wenn der Tumor ROS1-positiv ist.

Mitteilung der FDA vom 11.3.2016

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

Rote-Hand-Brief zu Aflibercept (Zaltrap, Sanofi) wegen Osteonekrosen des Kieferknochens bei Krebspatienten: In einigen Fällen wurden eine Begleitbehandlung mit intravenös angewendeten Bisphosphonaten und/oder invasive zahnmedizinische Eingriffe berichtet; beides sind bekannte Risikofaktoren für Osteonekrosen des Kieferknochens.

Bei der Therapie mit Aflibercept sollte berücksichtigt werden, dass es einen zusätzlichen Risikofaktor für die Entwicklung von Osteonekrosen des Kieferknochens darstellen kann, insbesondere, wenn Aflibercept und intravenös angewendete Bisphosphonate gleichzeitig oder nacheinander verabreicht werden. Vor Beginn einer Behandlung mit Aflibercept sollten eine zahnärztliche Untersuchung und geeignete zahnmedizinische Vorsorgemaßnahmen in Erwägung gezogen werden, da invasive zahnmedizinische Eingriffe ein bekannter Risikofaktor für Osteonek-

rosen des Kieferknochens sind. Bei Patienten, die mit Aflibercept behandelt werden und die zuvor mit intravenös angewendeten Bisphosphonaten behandelt wurden oder diese aktuell erhalten, sollten invasive zahnmedizinische Eingriffe nach Möglichkeit vermieden werden. Fachinformation und Packungsbeilage werden aktualisiert.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 12–2016 vom 17.3.2016

Rote-Hand-Brief zu Idelalisib (Zydelig, Gilead) zu Einschränkungen für die Anwendung zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) und des rezidierten folliculären Lymphoms (FL) aufgrund neuer Erkenntnisse aus klinischen Studien: In Studien zu Idelalisib als Zusatztherapie zur standardmäßigen Erstlinientherapie der CLL und zur Behandlung des rezidierten indolenten Non-Hodgkin-Lymphoms/kleinzelligen lymphozytischen Lymphoms (iNHL/SLL; derzeit keine zugelassene Indikation) zeigte sich eine erhöhte Anzahl infektionsbedingter Todesfälle im Behandlungsarm unter Idelalisib (7,4% vs. 3,5% im Placebo-Arm). In diesen mittlerweile abgebrochenen klinischen Studien wurde das Arzneimittel nicht in seinen derzeit zugelassenen Kombinations-schemata oder Patientenpopulationen untersucht. Der Hersteller informiert in einem Rote-Hand-Brief über hieraus resultierende vorläufige Empfehlungen (siehe Arzneimittelsicherheit unter www.akdae.de). Die Europäische Arzneimittel-Agentur untersucht die Auswirkungen der Studienergebnisse auf die derzeit zugelassene Anwendung des Arzneimittels weiter.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 13–2016 vom 24.3.2016

Mitteilungen zur Nutzenbewertung des IQWiG

Cobimetinib (Cotellic, Roche) bei fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-Mutation: Hinweis auf geringen Zusatznutzen.

Cobimetinib ist in Kombination mit Vemurafenib zur Behandlung von fortgeschrittenem schwarzem Hautkrebs bei Erwachsenen mit metastasiertem oder nicht mehr operablem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation zugelassen. Zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine Monotherapie mit Vemurafenib. Mehrere patienten-

relevante Endpunkte zeigen positive wie negative Effekte, die einander jedoch nicht ganz aufheben: Es verbleibt ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen der neuen Wirkstoffkombination gegenüber einer Vemurafenib-Monotherapie.

Mitteilung des IQWiG vom 15.3.2016

Crizotinib (Xalkori, Pfizer) zur Erstbehandlung des Bronchialkarzinoms: Zusatznutzen nicht belegt.

Ist ein Bronchialkarzinom bereits fortgeschritten, so lässt es sich nur noch palliativ behandeln, zweckmäßige Vergleichstherapien sind Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder bei einem erhöhten Risiko von Cisplatin-Nebenwirkungen Carboplatin mit einem Drittgenerationszytostatikum. Für Betroffene mit bereits starken Einschränkungen kann stattdessen auch eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin infrage kommen.

Der Hersteller hat auf die letztgenannte Möglichkeit verzichtet und nur Daten aus einer randomisierten Studie eingereicht, in der Crizotinib direkt mit Cisplatin oder Carboplatin, jeweils in Kombination mit dem Zytostatikum Pemetrexed, verglichen wurde. Carboplatin ist nicht zur Behandlung des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms zugelassen, jedoch im sogenannten Off-Label-Use verordnungsfähig. Dies gilt aber nur für Patienten mit einem erhöhten Risiko für Cisplatin-Nebenwirkungen, etwa bei einer Neuropathie, einer Hörschädigung oder einer besonderen Neigung zu Übelkeit, Nieren- oder Herzinsuffizienz. In der einzigen vorgelegten Studie hat fast die Hälfte der Teilnehmerinnen und Teilnehmer Carboplatin erhalten, ohne dass die Kriterien für diese individuelle ärztliche Entscheidung nachvollziehbar sind. Die Kontrollgruppe der Studie bildet also die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht adäquat ab. Die eingereichten Daten sind zur Ableitung eines Zusatznutzens von Crizotinib gegenüber dieser Vergleichstherapie mithin nicht geeignet.

Mitteilung des IQWiG vom 1.4.2016

Dabrafenib (Tafinlar, Novartis) bei fortgeschrittenem Melanom: Unverändert erheblicher Zusatznutzen bei Frauen; bei Männern Hinweis auf beträchtli-

chen Zusatznutzen, aber nicht quantifizierbar.

Dabrafenib wird in Kombination mit Trametinib eingesetzt, zweckmäßige Vergleichstherapie ist Vemurafenib. Um den Zusatznutzen auch für Männer quantifizierbar zu machen, hat der Hersteller im Stellungnahmeverfahren Studiendaten nachgereicht, die das Institut in einem Addendum untersucht hat. Demnach gibt es nun für Männer einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für Frauen bleibt es beim Hinweis auf einen größeren, nämlich erheblichen, Zusatznutzen.

Mitteilung des IQWiG vom 17.3.2016

Efmoroctocog alfa (Elocta, Swedish Orphan Biovitrum GmbH) bei Hämophilie A: Zusatznutzen nicht belegt.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie sollte Efmoroctocog alfa einem rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparat gegenübergestellt werden. Für einen solchen direkten Vergleich legte der Hersteller aber keine Daten vor. Stattdessen enthält das Dossier einen nicht adjustierten historischen Vergleich, und zwar nur für eine prophylaktische Behandlung. Den Daten aus einer Studie zu Efmoroctocog alfa stehen darin Daten aus sieben Studien zur Vergleichstherapie gegenüber. Eine orientierende Recherche des IQWiG ergab, dass der Studienpool unvollständig ist. Daher ist ein Zusatznutzen von Efmoroctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Mitteilung des IQWiG vom 1.4.2016

Fixkombination aus **Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin und Tenofovir-
alafenamid** (Genvoya, Gilead): Nur teilweise Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen, teilweise überwiegen die negativen Effekte.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung der HIV-Infektion für therapienaive Patienten ist bei Erwachsenen: Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin); bei Jugendlichen ab 12 Jahren: Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin.

Bei therapieerfahrenen Patienten ist eine individuelle antiretrovirale Thera-

pie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grunds für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen indiziert. Demnach gibt es bei vorbehandelten Frauen ohne Umstellungsindikation einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen, nicht aber bei Männern. Bei nicht vorbehandelten Erwachsenen überwiegen – unabhängig vom Geschlecht – die negativen Effekte. Deshalb sieht das IQWiG hier einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen gegenüber der Vergleichstherapie. Für Jugendliche fehlen Daten.

Mitteilung des IQWiG vom 1.4.2016

Regorafenib (Stivarga, Bayer Vital) bei metastasiertem Darmkrebs: Zusatznutzen nach Addendum nicht mehr belegt.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie gilt bei diesen Patienten „best supportive care“ (BSC). In zwei vorhergehenden Nutzenbewertungen wurde dem Wirkstoff Anfang 2014 beziehungsweise Anfang 2016 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zuerkannt: Einem Überlebensvorteil standen häufigere schwere Nebenwirkungen gegenüber. Durch die neuen Analysen ergeben sich zusätzliche negative Effekte von Regorafenib im Bereich der Lebensqualität. Hinzu kommt ein Nachteil beim Symptom Diarrhö, der bereits bei der Bewertung der schweren Nebenwirkungen sichtbar war. In der Gesamtschau wiegen die negativen Effekte den Vorteil bei der Gesamtmortalität nunmehr auf. Ein Zusatznutzen von Regorafenib im Vergleich zu BSC ist für Patienten mit metastasiertem Darmkrebs daher nicht belegt.

Mitteilung des IQWiG vom 17.3.2016

Rilpivirin (Edurant, Janssen-Cilag) bei HIV-positiven Kindern und Jugendlichen: Zusatznutzen nicht belegt.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin bestimmt. Der Hersteller hat in seinem Dossier lediglich Daten aus einer einarmigen Rilpivirin-Studie vorgelegt. Aus einarmigen Studien lassen sich nur

in Ausnahmefällen Aussagen zum Zusatznutzen eines Wirkstoffs ableiten, und zwar bei sogenannten dramatischen Effekten – also wenn die Effekte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte so groß sind, dass sie nicht ausschließlich auf einer systematischen Verzerrung beruhen können. Ein indirekter Vergleich wurde vom Hersteller ebenfalls nicht angestrebt, daher kann kein Zusatznutzen des Wirkstoffs gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für HIV-1-positive Kinder und Jugendliche beansprucht werden.

Mitteilung des IQWiG vom 1.4.2016

Sacubitril/Valsartan (Entresto, Novartis) bei chronischer Herzinsuffizienz: Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden ACE-Hemmer und, sofern angezeigt, Betablocker unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus festgelegt. Nach Bewertung der Studienergebnisse überwiegen die positiven Effekte im Hinblick auf die Sterblichkeit, die Notwendigkeit von Klinikaufenthalten wegen Herzschwäche sowie die Lebensqualität. Diese werden durch einen negativen Effekt bei nicht schweren Nebenwirkungen (meist Hypotonie) nicht infrage gestellt, weshalb sich aus den Daten insgesamt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableiten lässt.

Mitteilung des IQWiG vom 1.4.2016

Secukinumab (Cosentyx, Novartis) bei aktivem Morbus Bechterew oder Psoriasis-Arthritis: Zusatznutzen nicht belegt.

Der monoklonale Antikörper Secukinumab sollte mit einem von vier Tumornekrosefaktor(TNF)-alpha-Hemmern verglichen werden. Da der Hersteller in seinem Dossier keine Studien zu diesen Vergleichen vorlegt, ist ein Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien für Patienten mit aktiver ankyloisierender Spondylitis oder mit Psoriasis-Arthritis nicht belegt. Dieses Ergebnis deckt sich mit der Einschätzung des Herstellers.

Mitteilung des IQWiG vom 15.3.2016

G-BA Entscheidungen zum Zusatznutzen

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie: **Afotase alfa** (Strensiq, Alexion) ist indiziert als Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestationen der Krankheit zu behandeln.

- Patienten im Alter ≤ 5 Jahren:
 - Zusatznutzen nicht quantifizierbar
- Patienten im Alter > 5 Jahren
 - Zusatznutzen nicht quantifizierbar

G-BA-Beschluss vom 17.3.2016

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie: **Idebenon** (Raxone, Santhera) wird zur Behandlung von Sehstörungen bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit Leberscher hereditärer Optikusneuropathie (LHON) angewendet.

- Zusatznutzen nicht quantifizierbar

G-BA-Beschluss vom 17.3.2016

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie: **Sebelipase alfa** (Kanuma, Alexion®) wird angewendet zur langfristigen Enzymersatztherapie (EET) bei Patienten aller Altersgruppen mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel).

- Patienten mit bereits im Säuglingsalter (<6 Monate) rasch fortschreitendem LAL-Mangel
 - Zusatznutzen nicht quantifizierbar
- Patienten mit LAL-Mangel (nicht bereits im Säuglingsalter [<6 Monate] rasch fortschreitend)
 - Zusatznutzen nicht quantifizierbar

G-BA-Beschluss vom 17.3.2016

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie: **Panobinostat** (Farydak, Novartis Pharma) ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben.

- Zusatznutzen nicht quantifizierbar

G-BA-Beschluss vom 17.3.2016

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie: **Regorafenib** (Stivarga, Bayer Vital) ist angezeigt zur Behandlung

von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (KRR), die zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien umfassen Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF-Therapie und eine Anti-EGFR-Therapie

- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

G-BA-Beschluss vom 17.3.2016

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie: **Trametinib** (Mekinist, Novartis Pharma) ist angezeigt

- in Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation
 - Ein Zusatznutzen ist nicht belegt
- in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.

- Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

G-BA-Beschluss vom 17.3.2016

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie (neues Anwendungsgebiet): **Dabrafenib** ist angezeigt in Kombination mit Trametinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600.

- Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

G-BA-Beschluss vom 17.3.2016

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie: **Pomalidomid** (Imnovid, Celgene) ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.

- Patienten, für die Dexamethason (hochdosiert) die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt

- Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

- Patienten, für die Dexamethason (hochdosiert) nicht die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt

— Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

G-BA-Beschluss vom 17.3.2016

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie: **Evolocumab** (Repatha, Amgen) wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet:

- in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen

— Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statintoleranz oder für die ein Statin kontraindiziert ist.

— Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Evolocumab (Repatha, Amgen) wird bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet.

■ Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

G-BA-Beschluss vom 9.3.2016

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie (neues Anwendungsgebiet): **Pertuzumab** (Perjeta, Roche) ist in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie bei erwachsenen Patienten zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko indiziert.

■ Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA-Beschluss vom 18.2.2016

Bettina Christine Martini,
Legau

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. Roland Gugler, Karlsruhe
Prof. Dr. Frank Lammert, Homburg
Prof. Dr. med. Ulrich Laufs, Homburg
Prof. Dr. Dr. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt/M.
Prof. Dr. Dr. Achim Schmidtko, Frankfurt/M.
Prof. Dr. Clemens Unger, Freiburg

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),
Dipl.-Biol. Dr. Maja Christ, Dr. Stefan Fischer,
Solvejg Langer und Dr. Tanja Sauße
Assistenz: Gabriele Frey, Eva Manzo
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -290
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, André Caro

Anzeigen

Leitung Media: Kornelia Wind (verantwortlich)
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -252
Mediaberatung und -disposition: Karin Hoffmann
Tel.: (07 11) 25 82-242, Fax: -263
E-Mail: khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Mediaberatung: Dr. Axel Sobek
Reiderstraße 34, 42566 Solingen
Tel.: (02 12) 64 56 39 46, Fax: (02 12) 64 59 23 83
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 34 vom 1.10.2015

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -390
E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich (Doppelnummer im Januar/Februar und Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 104,00; Vorzugspreis für Studenten jährlich € 60,-, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 25,80 Ausland € 49,-); Einzelheft € 12,- (versandkostenfrei); alle Preise inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Das Abonnement hat eine Laufzeit von 12 aufeinander folgenden Monaten, falls nicht befristet bestellt, und verlängert sich um jeweils weitere 12 Monate, wenn es nicht bis spätestens 6 Wochen vor Ende der Laufzeit beim Verlag gekündigt wird. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Urheber- und Verlagsrecht

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts das Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur Übersetzung, zur Vergabe von Nachdruckrechten, zur elektronischen Speicherung in Datenbanken, zur Herstellung von Sonderdrucken, Fotokopien und Mikrokopien an den Verlag über. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Jede Verwertung außerhalb der durch das Urheberrecht festgelegten Grenzen ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig. Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unver-

langt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden. QR Codes dieser Ausgabe wurden auf goqr.me erstellt.

Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

Hinweis

Wie jede Wissenschaft sind Medizin und Pharmazie ständigen Entwicklungen unterworfen. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Herausgeber, Autoren und Redaktion sehr sorgfältig darauf geachtet haben, dass diese Angaben dem aktuellen Wissensstand entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann von Redaktion und Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Fachinformation der verwendeten Präparate oder gegebenenfalls durch Konsultation von Spezialisten festzustellen, ob die Empfehlung für Dosierungen und die Angaben zu Indikationen und Kontraindikationen gegenüber den Angaben in der Zeitschrift abweichen. Benutzer sollten ihnen auffallende Abweichungen der Redaktion mitteilen.



© 2016 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart.
Printed in Germany

ISSN 0723-6913

Druck und buchbinderische Verarbeitung
W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG, Augsburg
Straße 722, 70329 Stuttgart